

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

417

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Izrael-Szmul GRUNDLAND

Né le 8 novembre 1913 à Varsovie (Pologne)

**Complexe lipo-protéique
surrénalien et réaction du cancer**
Rôle des polypeptides

Président : Ch. CHAMPY Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS, V°

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Izrael-Szmul GRUNDLAND

Né le 8 novembre 1913 à Varsovie (Pologne)

Complexe lipo-protéique surrénalien et réaction du cancer

Rôle des polypeptides

Président : Ch. CHAMPY Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS, V°

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Cardiologie clinique	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expé- ri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR- VALLERY-		VELTER	
RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE,

A MA MERE.

A MON PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Ch. CHAMPY,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur d'Histologie à la Faculté de Paris,

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,*

*Qui nous a permis de recourir à sa grande expé-
rience.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse
reconnaissance et de notre profonde gratitude.*

A mon Maître, Monsieur le Docteur H. BULLIARD,

Professeur Agrégé d'Histologie,

Chef des T.P. et de Laboratoire,

Qui nous a accueilli dans son laboratoire de la Faculté, nous a créé les conditions nécessaires pour réaliser le présent travail, qui durant son accomplissement nous encourageait et nous guidait par ses conseils éclairés,

Qu'il trouve dans cette étude l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. POLONOWSKI,

Professeur de Chimie Médicale,

à la Faculté de Paris.

Nous nous sentions heureux dans son laboratoire rempli d'une atmosphère de travail qui entoure ce grand chercheur.

A Monsieur le Professeur P. MULON
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui a bien voulu nous parler longuement de ses travaux
sur la surrénale.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos senti-
ments respectueux et reconnaissants.*

A mon Maître Monsieur le Docteur E. TECHOUÉYRES,
*Directeur de l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Reims.*

*Qui nous a initié dans les premiers éléments de
l'histologie et a su nous la faire aimer.*

*En témoignage de notre reconnaissance et de notre
respectueux hommage.*

INTRODUCTION

« Il semble que l'existence d'équilibres chimiques implique des fluctuations dans la composition des fluides où se réalisent ces équilibres. Tout équilibre chimique résulte en effet de la compensation entre deux réactions inverses, transformant un groupement moléculaire A en un groupement A' aussitôt dispersé, et réciproquement. Comme par exemple pour :



les deux transformations inverses s'équilibrent exactement, en sorte que dans tout espace à notre échelle il ne paraît rien se passer.

En réalité les deux réactions se poursuivent, et à chaque instant il disparaît des groupes A en un nombre immense de points, tandis qu'en d'autres points il s'en reforme en quantité équivalente. L'équilibre chimique des fluides, aussi bien que leur équilibre physique, n'est qu'une illusion qui correspond à un régime permanent de transformations qui se compensent. Je ne crois pas douteux qu'on pourrait percevoir à un grossissement suffisant des fluctuations incessantes dans la composition chimique » (J. Perrin).

L'étude de la réaction du cancer de M. Aron comportait l'examen du complexe lipo-protéique surrénalien sur un système vivant. La pratique d'une biopsie, précédant l'expérience sur l'animal, permettait de rapporter l'image de la surrenale d'après l'expérience avec son aspect avant toute intervention. Cette étude m'a permis de démontrer le manque de spécificité de la dite réaction, mais parallèlement elle m'a permis de démontrer l'existence des fluctuations incessantes dans l'aspect

physique et chimique du complexe lipo-protéique surrénalien, d'observer et modifier à volonté son mouvement brownien (in vivo et in vitro). La technique ingénieuse de Max Aron (de pratiquer ses expériences sur un animal vivant, biopsé auparavant) m'a permis de démontrer que ces fluctuations existent sur le système vivant, qu'elles y apparaissent sous l'influence de divers excitants physiologiques et pathologiques. Cependant, sur des préparations microscopiques, des cellules « mortes », qui ne faisaient plus partie d'un système vivant, recevant une excitation appropriée et non spécifique, ont répondu comme les cellules placées dans des conditions physiologiques, sous l'influence des excitants physiologiques. La vie ne semble pas imposer à la matière des propriétés qui la différencieraient de la matière morte. Elle serait l'expression d'un aspect donné d'organisation de la matière. Un organisme vivant est alors un système qui est animé, vis-à-vis des particules le constituant, d'une intensité, vitesse, fréquence des rencontres et chocs suffisante, pour qu'il puisse former une unité, qui tende à réagir solidairement vis-à-vis des particules environnantes.

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL SUR LE SYSTEME « VIVANT »

Tout système quel qu'il soit existe en état de mouvement continu. Ce mouvement est la caractéristique la plus essentielle de la matière, de la vie, de la mort. La différence entre ces stades de la matière réside dans le fait qu'un système donné en vie est animé vis-à-vis des particules qui le constituent d'une intensité, vitesse, fréquence des rencontres et chocs suffisante pour qu'il puisse constituer une unité, réagissant solidairement vis-à-vis des particules environnantes. Ce système parvient alors à organiser ses mouvements intérieurs avec une précision et une concordance telles qu'il nous paraît être en repos, en équilibre. Cependant, ce repos apparent n'est qu'une illusion due à l'imperfection de nos sens et correspond en réalité à un certain régime permanent de violente agitation désordonnée. Ce mouvement imperceptible à nos sens est cependant décelable par sa résultante, elle aussi d'ordre de grandeur minime. C'est le mouvement brownien dont les P.P. Delsaulx et Carbonnelle ont expliqué si clairement l'origine: « Dans le cas d'une
« grande surface, les chocs moléculaires, cause de la pression,
« ne produiront aucun ébranlement du corps suspendu, parce
« que leur ensemble sollicite également ce corps dans toutes
« les directions. Mais si la surface est inférieure à l'étendue
« capable d'assurer la compensation des irrégularités, il faut
« reconnaître des pressions inégales et continuellement varia-
« bles de place en place que la loi des grands nombres ne
« ramène plus à l'uniformité et dont la résultante ne sera plus

« nulle mais changera continuellement d'intensité et de direction ».

On comprend que l'introduction d'un excitant quelconque peut déterminer une réaction intense et instantanée de tout le système. Cette réaction, quelle que sera la nature de l'excitant, pour un même équivalent énergétique sera unique: le système tendra à un nouveau stade d'équilibre instable dans lequel l'énergie qu'apporte l'excitant tendra à être uniformément répartie, sans pouvoir l'atteindre, sur tous les éléments du système donné.

Examinons deux couches gazeuses qui se superposent. Les molécules de la couche inférieure ont en moyenne un certain excès de vitesse ou mieux d'impulsion mv dans une direction horizontale donnée, sur les molécules de la couche supérieure. Elles se déplacent en tout sens et par suite des molécules de la couche inférieure seront sans cesse projetées dans la couche supérieure. Elles y apporteront leur excès d'impulsion, qui se répartira bientôt entre les molécules de cette couche supérieure dont la vitesse dans le sens donné augmente; en même temps, sous l'action des projectiles venus de la couche supérieure, la vitesse de la couche inférieure diminuera un peu; l'égalisation des vitesses se produira donc, à moins qu'une cause extérieure ne maintienne leur différence. L'action d'un projectile sur une couche sera d'autant plus grande qu'il viendra de plus loin, apportant par suite un excès d'impulsion qui, en moyenne, sera d'autant plus grand que le libre parcours moyen sera plus grand. D'autre part, l'effet du bombardement, pour un même libre parcours, est proportionnel au nombre de projectiles qu'une couche reçoit de ses voisines. Entre une phase aqueuse et une autre constituée par un complexe protidique, se crée un équilibre instable. L'excitation, quelle que soit son apparence, trouble cet équilibre instable en agissant soit sur le libre parcours moyen, soit sur la densité et le plus souvent sur ces deux facteurs à la fois. L'addition d'une molécule (de sel (eau), base, acide) constitue une perturbation du système donné, qui, pour un libre parcours peu modifié, recevra davantage de projectiles. Si on continue à troubler le système donné par une addition de nouvelles molécules ou par des modifications physiques (pression, volume, chaleur), le libre parcours moyen des ions diminuera en proportion inverse de leur densité. Il en

résultera que le système protéique, après avoir reçu un maximum de projectiles par unité de sa surface, en recevra d'autant moins que la densité des ions sera plus grande.

La répercussion sur le complexe protéique sera d'abord, par suite d'augmentation de son énergie, le resserrement des liens à l'intérieur de son complexe-sel ; ensuite consécutivement à la diminution de son énergie, une détente, un relâchement.

Nous avons comparé ici une unité d'un système vivant à un système minéral. Il nous est difficile d'admettre le qualificatif « vivant » en tant qu'une dénomination d'un état spécial de la matière. Nous y voyons la traduction de l'imperfection de notre analyse de l'univers. C'est ainsi que si, pour un « être vivant », nous savons, par comparaison relative, déterminer le tronçon de son évolution correspondant à l'époque d'une vie, il est possible que grâce à son organisation parfaite, son dynamisme, sa sensibilité extrême et enfin grâce à notre intervention, nous assistions à l'évolution vitale du système donné considérablement accélérée. Nous ne savons plus devant cette évolution reconnaître cette partie ou le système, ayant une physiologie, réaction différente de la précédente et de celle qui lui succédera, correspond à une unité de vie.

Cependant, nous reviendrons à la définition de la vie que nous avons adoptée, à savoir : un système en vie est animé, vis-à-vis des particules qui le constituent, d'une intensité, vitesse, fréquence des rencontres et chocs suffisante, pour qu'il puisse constituer une unité réagissant solidairement vis-à-vis des particules environnantes.

Les êtres vivants utilisent les excitants extérieurs en leur empruntant de l'énergie permettant d'entretenir cet état de mouvement dont ils ont besoin pour maintenir l'unité et la cohésion de leur système. Quelle que soit la nature apparente de l'excitant, son effet sur le système donné sera le même pour un même apport énergétique.

Si nous étudions la nutrition, le système vivant donné souffre aussi bien des carences que des excès, son existence étant liée à des variations dans des limites restreintes. Supposons que nous cessons l'apport de tout excitant nutritif. Le système continue à dépenser de l'énergie, mais son équilibre sera cette fois-ci rétabli aux dépens de ses constituants, les protides, lipides, glucides. En effet, l'introduction des aliments agissait

sur la densité des particules en mouvement dans l'enceinte du système donné; leur absence a pour effet de diminuer la fréquence des rencontres et chocs que recevaient la molécule protidique, le complexe lipo-protéique, la nucléoprotéine, le glycogène, etc..., il s'ensuit une hydrolyse par faute de cohésion. Ainsi aux dépens d'une grosse molécule, nous voyons naître d'autres molécules petites qui vont entretenir l'état énergétique nécessaire à la cohésion du système donné. C'est ainsi qu'on observe une hyperpolypeptidémie au cours du jeûne, le diabète du jeûne, une hyperlipémie de carence.

Imaginons l'inverse, un excès d'apport de l'excitant nutritif. La molécule protidique, lipidique, glucidique, est sollicitée par un nombre suffisant d'autres ions qui contribuent à augmenter son énergie de vibration. On observe alors le phénomène de croissance tissulaire, cellulaire; cependant, si l'apport continue à augmenter, le libre parcours ionique diminue, le protide recevra d'autant moins de chocs que la densité des ions va augmenter. Son énergie de cohésion diminue et on observera une hyperpolypeptidémie, hyperglycémie de luxe (diabète).

Les faits cités ci-dessous témoignent que les autres excitants (lumineux, caloriques, etc.) provoquent la même réaction du côté du système vivant.

B. Luyet, en étudiant le mécanisme de la mort cellulaire par les hautes pressions et la similarité d'action de la chaleur et de la pression sur la levure, arrive à des conclusions suivantes: « Quoique l'action léthale de la pression ne puisse pas être attribuée à la chaleur de compression, comme cela a été plus d'une fois démontré, ces deux agents flocculent et coagulent le protoplasma de la même façon, ils détruisent la semi-perméabilité des cellules d'une manière analogue et leurs effets sont additifs ».

Nadson, dans l'étude de comportement des levures soumises à l'action du radium et des rayons X, s'est demandé si des altérations semblables du « système vivant » peuvent être reçues par d'autres facteurs. Ses collaborateurs ont soumis la même levure (*Saccharomyces cerevisiae*) à l'action de différents facteurs physiques et chimiques: rayons ultra-violets, températures basses (T° 18°-20°), force centrifuge, vapeur de formol, chloroforme, alcool éthylique et méthylique, hormone thyroïdienne, matières colorantes d'aniline, cyanure de potassium, chlorures

de Na et K, sels de calcium. Quels ont été les résultats : « Les facteurs physiques et chimiques malgré toute leur diversité provoquent des modifications du « système vivant » semblables à celles déjà décrites et exactement dans le même ordre de succession de phases déterminées ».

Mon maître, le Professeur H. Bulliard a réussi à provoquer le priapisme chez des rats par diverses radiations : radium, rayons X, ultra-violet, lumière bleue, lumière rouge et infra-rouge, ondes courtes. « Les diverses radiations que nous avons utilisées depuis l'émanation de radium jusqu'aux ondes courtes se sont montrées diversement efficaces vis-à-vis de ce test nouveau (la production du priapisme) et nous avons là un moyen commode d'apprécier l'intensité et la rapidité d'action des radiations sur les êtres vivants ».

Les excitants semblent donc avoir sur un système vivant donné une influence qui correspond à leur apport énergétique et les modifications qu'ils déterminent passent par des phases de changement déterminées.

Dans un système « vivant », l'effet des divers excitants est similaire et additif, mais aussi l'action du stimulus étudié trouve une réaction simultanée de la part de tous les constituants du système étudié. Cette réaction varie avec l'état antécédent et la nature du tissu étudié. Nous citerons l'observation de P. de Boissezon : « Action des urines de femme gravide sur la glycémie et sur la structure histologique des surrénales, de l'hypophyse et du pancréas chez le cobaye et la lapine », où l'auteur constate que « en plus de l'action sur le tractus génital qui sert à faire le diagnostic biologique de la grossesse, j'ai constaté que les urines de femmes enceintes injectées à certains rongeurs, déterminent une série d'actions et interactions sur les surrénales, l'hypophyse et le pancréas ». Nous retiendrons cette citation ; elle a trait à notre étude des surrénales.

En effet, si nous nous sommes limités à l'étude des modifications qu'engendrent divers excitants dans la structure de la surrénale, nous avons eu toujours présent à l'esprit le fait que nous étudions là une des réactions d'un système donné, consécutive à un apport énergétique donné.

CHAPITRE II

LA REACTION DU CANCER DE MAX ARON D'APRES SON AUTEUR

A) *La réaction du cancer (aspect actuel) et sa place en biologie*

Notre attention a été attirée vers la surrénale à la suite d'une réaction du cancer décrite par M. Aron. C'était au moment où en biologie on venait d'apercevoir que divers états pathologiques s'accompagnaient d'une réaction humorale unique et qui s'exprimait par l'augmentation de la polypeptidémie, de la glycémie, et une diminution de la chlorémie. Ce syndrome humoral se voyait en liaison avec un état inflammatoire et tumoral, cependant son intensité variait avec le cas envisagé.

Si, pour l'état inflammatoire, le syndrome humoral était une conséquence de la perturbation du système vivant, (pouvant être à l'origine d'un état inflammatoire — Binet et Duval (36)), pour l'état tumoral, la question était ouverte : Était-il la conséquence de la tumeur (cachexie, résorption protéique au niveau de la tumeur) ou sa cause ? Malgré une position catégorique qu'ont prise certains auteurs, la question semble être ouverte, vu l'insuffisance des preuves. Ce qui semble cependant établi, c'est la pauvreté en modalités de réaction d'un système vivant vis-à-vis des excitants, apparemment différents.

La réaction du cancer, nous l'étudierons en détail — semblait vouloir individualiser le syndrome tumoral et c'est par cette tendance, par le fait d'avoir introduit « un principe X de

l'urine de cancéreux », voire un « principe cancéreux spécifique », qu'elle nous semblait être en collision avec l'esprit des grandes constatations de notre époque en biologie.

Nous ferons parler son auteur pour exposer les raisons d'être de la réaction du cancer : « Si l'on se rapporte à des communications récentes, on verra que j'ai démontré l'existence de propriétés spécifiques de l'urine et du sang des cancéreux au moyen d'un procédé sérologique. Cette méthode avait elle-même pour point de départ la constatation faite, il y a plusieurs années déjà, que le précipité alcoolique d'urine des cancéreux, injecté en solution au lapin, détermine des modifications caractéristiques du cortex surrénal. J'avais sur la base de ces expériences préliminaires été amené à supputer la nature antigénique du principe X de l'urine de cancéreux et la possibilité de l'existence d'anticorps dans le sang de cancéreux. Sans que la validité de ces hypothèses fût directement démontrée, elles m'avaient néanmoins conduit à une méthode fructueuse, dont la technique et les résultats ont été précédemment exposés. La base de cette méthode est le mélange d'une solution déphosphatée de l'extrait urinaire de cancéreux et de sérum sanguin en proportions déterminées. Une floculation se produit en cas de cancer, après séjour à l'étuve à 38°. La lecture des résultats comporte une comparaison avec des mélanges-témoins où toutes les conditions sont égales, sauf que *la solution d'extrait urinaire a été chauffée à 90°-95° pendant 30 minutes jusqu'à destruction du principe actif*. Les réactions non spécifiques du cancer susceptibles d'intervenir ont lieu également dans les mélanges-témoins qui, au contraire, en cas de cancer, restent limpides ».

D'après l'auteur, « certains sels métalliques, à des taux infinitésimaux, ont la propriété de *sensibiliser la réaction* et surtout de rendre l'« antigène » (ou le principe supposé tel) thermostable. C'est ainsi que l'adjonction de sulfate de cuivre à une solution à 2 ou 3 p. 100 d'un extrait alcoolique d'urines des cancéreux dans le sérum physiologique permet à cette solution, après chauffage à 95° pendant 30 à 45 minutes, de conserver son activité antigénique à l'égard du sérum sanguin du cancéreux ». Nous nous permettrons d'en faire abstraction dans notre étude, vu qu'elle « sensibilise la réaction » sans modifier ses bases. Nous tenons cependant à citer l'opinion de l'auteur :

« La modification technique ainsi établie me semble de nature à supprimer les réserves que j'avais cru devoir formuler jusqu'ici au sujet de l'application pratique éventuelle de ma méthode ». (C.R.S. de B., T. CXXVII, p. 444, 1938).

B) Evolution de la réaction.

Nous connaissons l'état actuel de la réaction du cancer; nous aborderons maintenant son évolution. Nous nous servons de l'article de l'auteur paru dans la *Presse Médicale* le 23 mai 1934 pour que l'évolution de la réaction du cancer puisse être éclairée par les paroles de son auteur: « *Point de départ du travail: L'hypothèse qui a guidé nos recherches a été que les tumeurs malignes peuvent être la source de substances issues, soit de la dégénérescence de cellules cancéreuses, soit des échanges nutritifs propres à ces cellules, sinon même d'éléments parasites éventuellement présents dans les tumeurs, et qu'en admettant que de telles substances y prissent effectivement naissance, elles devaient être excrétées dans l'urine. Il s'agissait pour nous de découvrir un test morphologique de l'action de ce ou de ces principes hypothétiques* ».

« Nous avons estimé que le cortex de la glande surrénale, en raison de sa sensibilité à divers agents d'intoxication exogène ou endogène, répondrait peut-être par des modifications précises à leur influence... Le principe actif est présent dans le précipité formé par addition à l'urine soit d'acétone pure, soit d'alcool à 95° ».

« Il nous est d'ailleurs impossible de dire dès maintenant *s'il est réellement précipité par ces corps ou s'il est simplement absorbé et entraîné*. Un volume d'urine fraîchement émise est additionné dans un grand verre à pied de trois volumes d'alcool. On agite. Il se forme un précipité, d'abondance très variable selon les cas, qui se sédimente lentement. La sédimentation terminée, on décante la partie limpide. On centrifuge le reste. Le précipité sommairement séché est repris par une certaine quantité de sérum physiologique de l'ordre de 5 à 10 cm³ pour le précipité provenant de 100 cc. d'urine et la suspension est agitée fortement et longuement. On filtre. Le principe actif se trouve dans le filtrat, auquel on ajoute quelques gouttes de tricerésol à 3% ou que l'on conserve à la gla-

cière. Ce filtrat est injecté sous la peau de lapins de 1,5 à 2 kgr. Pour obtenir des résultats constants, il convient d'administrer à ces animaux la solution du précipité correspondant à 700-1.000 cc. d'urine. Les injections sont poursuivies plusieurs jours — 2 à 3 en moyenne — à raison de deux injections d'environ 10 à 12 cc. chacune par jour. L'autopsie est pratiquée le surlendemain de la dernière injection».

« La réaction du cancer ».

«Les surrénales des lapins traités sont prélevées, disséquées et fixées quelques heures dans le liquide de Zenker formolé à 7%, ou Müller additionné de 7% de formol commercial neutre. Les pièces incluses à la paraffine sont débitées en coupes de 5 à 6 μ et colorées simplement au glychémalum-érythrosine».

« Dans les cas de cancer soumis à l'épreuve indiquée, la cortico-surrénale montre une modification typique. On sait que normalement elle se compose de trois couches qui sont, en allant de dehors en dedans: la zone glomérulaire, la zone fasciculée, la zone réticulée. La zone fasciculée, la plus étendue des trois, est formée de cellules dont le cytoplasme dans les conditions physiologiques est rempli d'enclaves lipidiques: dissoutes par les réactifs histologiques, ces dernières laissent le cytoplasme finement vacuolisé et lui communiquent un aspect clair et spongieux fort typique. Or, sous l'influence de l'extrait d'urine de cancéreux, les vacuoles lipidiques disparaissent, les spongiocytes diminuent de volume et leur cytoplasme prend un aspect compact et vivement colorable. Tout se passe comme si les injections provoquaient soit une excrétion massive, soit une destruction des enclaves lipidiques du cortex surrénal notamment dans la zone fasciculée... L'urine des individus sains et des malades atteints d'affections aiguës ou chroniques non cancéreuses reste sans effet notable sur la surrénale ».

« Interprétation de la « réaction du cancer ».

« La disparition des enclaves lipidiques qui se produit sous l'influence de l'extrait de l'urine de cancéreux a été déjà constatée dans la cortico-surrénale, sous d'autres influences. En

particulier, Mlle Clevers et Goormaghtigh ont observé un phénomène probablement analogue à la suite de l'administration, au lapin ou au cobaye, de vaccin antivariolique ou de toxine diphtérique. Ces auteurs ont supposé que *la réaction de la cortico-surrénale pouvait être en rapport avec la création, chez l'animal, de l'état d'immunité*, et effectivement divers biologistes attribuent à la glande en cause un rôle dans la détermination de cet état. Nous nous sommes demandé si la même interprétation ne s'appliquait pas à nos propres constatations et si l'excrétion des enclaves lipidiques de la surrénale ne traduisait pas un processus, non-spécifique en soi, de réaction à un principe spécifique doué de propriétés antigéniques. L'objection qui se pose à cet égard est que l'urine des malades atteints de certaines affections microbiennes aiguës et chroniques devrait provoquer une réaction analogue, ce que l'expérience ne vérifie point. Nous estimons que cet argument ne saurait s'opposer dès l'abord à l'hypothèse que nous soulevons, car s'il est vrai que l'administration au lapin de certains antigènes en nature — comme dans les essais de Clevers et Goormaghtigh — entraîne le rejet des graisses du cortex surrénal, il apparaît légitime d'admettre qu'ou bien ces antigènes ne passent pas dans l'urine comme le principe cancéreux, ou bien ne sont pas, comme ce dernier, ménagés par le traitement chimique, ou bien enfin, sont excrétés en quantités insuffisantes pour toucher la surrénale ».

« ...Le sang des lapins acquiert sous l'influence du principe
« de l'urine des cancéreux une propriété nouvelle qui, commu-
« niquée par l'injection de sérum à un autre lapin, rend chez
« lui inopérante l'action de l'urine cancéreuse... La cortico-
« surrénale de cet animal reste intacte ou bien n'offre qu'une
« réaction atténuée... Nous croyons pouvoir interpréter ce phé-
« nomène comme l'expression de la formation d'anticorps dans
« le sang du lapin, en présence du principe extrait de l'urine
« des malades atteints de tumeur maligne et nous sommes
« amenés de la sorte par hypothèse à regarder ce principe com-
« me un antigène spécifique ».

Cette réaction du cancer, telle qu'elle vient d'être décrite par son auteur, a trouvé une contestation de la part de MM. Roussy, Oberling et Guérin qui ont mis en doute à la fois la valeur théorique et pratique de la « réaction surrénale du cancer ».

Au point de vue théorique, ces auteurs objectent que « la marge laissée à l'interprétation personnelle est trop grande pour qu'il soit possible d'accorder à la méthode une valeur pratique. Si le principe sur lequel elle se base est juste, ce qui reste à démontrer, et *s'il y a réellement excrétion de lipides à la suite de l'injection d'urine des cancéreux, il y aurait intérêt à recourir à des dosages chimiques, ce qui permettrait de remplacer l'interprétation d'images histologiques par des chiffres précis* ». Du point de vue pratique, les auteurs ont pratiqué deux séries de recherches portant sur 30 et 70 sujets atteints ou non de cancer. « Nous avons relevé... des résultats contradictoires, c'est-à-dire des « réactions positives » chez des sujets non cancéreux et des « réactions négatives » chez des cancéreux avérés. Et même dans plusieurs cas, la réaction pratiquée successivement et dans les conditions identiques, avec les urines d'un même malade, a donné des résultats absolument différents. Les auteurs concluent : « Nous n'hésitons donc pas à affirmer ici « que l'injection au lapin d'extraits d'urine de sujets atteints « de cancer ne peut être utilisée au diagnostic du cancer » ».

Le 29 juin 1935, de la plume de l'auteur de la réaction surrénale du cancer, a paru un article dans la *Presse Médicale* qui constituait une réponse aux objections de MM. Roussy, Oberling et Guérin. On y trouve une heureuse initiative de l'auteur de prise d'une biopsie préalable de la surrénale gauche. « Il convient de ne procéder qu'à l'ablation d'un quart ou d'un tiers au plus de la surrénale gauche, fragment suffisant pour se prêter à l'examen histologique ». Ceci pour se mettre à l'abri de phénomènes d'hypertrophie compensatrice qui enrichit la glande traumatisée en lipides. L'auteur, après la prise de surrénale étalon (à la surrénale gauche, vu qu'au point de vue opératoire elle est facilement abordable) pratiquait l'injection d'extrait cancéreux et comparait l'aspect qu'offrait la surrénale après l'expérience avec celle d'avant toute intervention. Dans le même article, l'auteur élève de 800 cc. à 2 litres la quantité d'urines précipitée pour chaque expérience et on y trouve une note sur les modifications ovariennes (« La réaction ovarienne ») consécutives à l'injection de l'extrait cancéreux. « Ses modifications vont de la dilatation modérée de l'ensemble des ovisacs jusqu'à l'apparition de follicules hémorragiques et même de corps jaunes, suivant l'intensité de la réaction... Le

test ovaire et le test surrénal peuvent être observés chez le même animal, *car la même méthode permet d'extraire les principes actifs sur la surrénale et sur l'ovaire*. Si la réaction de ce dernier organe reste un peu plus souvent douteuse, elle n'en offre pas moins une valeur appoint considérable pour le diagnostic du cancer ». Dans les *C.R. de la S. de B.* 1935, t. 118, p. 85, en guise de réponse à Roussy, Oberling et Guérin, on lit :

« 1. — Je confirme strictement, sur la base d'expériences dont le nombre dépasse actuellement 700, mes conclusions antérieures sur l'existence dans l'urine des cancéreux, d'un principe actif sur le cortex surrénal ».

« 2. — La spécificité de ce principe semblait démontrée par les observations que j'avais précédemment rapportées sur la propriété acquise par le sang des animaux traités par l'extrait urinaire des cancéreux de neutraliser l'action de cet extrait chez d'autres animaux. De nouvelles expériences, menées conformément à la méthode de biopsie préalable qui vient d'être exposée, m'ont permis de confirmer ce résultat ».

« 3. — J'avais, dans mes publications antérieures, formulé d'expresses réserves sur l'application du diagnostic du cancer de ma méthode sous sa forme initiale. Je considère que les nouveaux procédés techniques qui viennent d'être indiqués retirent à ces réserves une partie de leur raison d'être ».

Le 6 octobre 1937, dans *la Presse Médicale*, on lit : « Méthode sérologique pour la mise en évidence de propriétés spécifiques de l'urine et du sang des cancéreux », par Max Aron. Nous connaissons déjà son principe. Nous citerons cependant quelques phrases qui expliquent l'enchaînement des idées ayant conduit à la découverte de cette méthode et réaction : « Le sang des animaux, lapins ou moutons, longuement traités par l'extrait urinaire des cancéreux, acquiert la propriété, lorsqu'on l'injecte à un lapin neuf, d'immuniser ce dernier contre l'influence du même extrait urinaire, telle qu'elle se manifeste par la réaction cortico-surrénale. Tout se passe donc comme si la substance spécifique de l'urine des cancéreux s'était comportée comme un antigène et avait déterminé dans le sang la formation d'anticorps. De là à supposer que ces anticorps pouvaient exister dans le sang des malades atteints de tumeur maligne, il n'y avait qu'un pas ».

Nous relierons aussi de cet article encore que « l'extrait

urinaire de cancéreux desséché ne doit pas contenir de quantités notables d'albumine, sinon il est impropre à l'usage. Je n'ai pu jusqu'ici réussir à éliminer l'albumine des extraits sans supprimer leur activité spécifique»: que l'extrait doit être déphosphaté et que le filtrat doit être ramené à un $\text{pH} = 6,8$.

Nous avons là une description assez détaillée et faite par son auteur, de la réaction surrénale du cancer.

En résumé l'auteur de la réaction du cancer a supposé que les tumeurs néoplasiques, produisent ou provoquent l'apparition des substances dans l'organisme (principe cancéreux X) et qu'elles sont excrétées dans l'urine. L'extrait alcoolique ou acétonique de ces urines injecté à des lapins provoque l'assombrissement de l'aspect de la surrénale surtout au niveau de la zone juxtaglomérulaire «excrétion des lipides». Cependant le sang d'un lapin, injecté de cet extrait, acquiert la propriété de s'opposer à l'apparition de la réaction du cortex surrénal à l'injection d'extrait cancéreux. M. Aron suppose l'existence des anticorps dans le sang du lapin injecté, qui confèrent une immunité vis-à-vis du principe cancéreux X. Ce «processus immunitif» que M. Aron observe sur le lapin existe aussi sur l'organisme humain. Le mélange de l'extrait cancéreux et du sang de ce malade floccule d'où réaction du cancer. Voici brièvement ce test, son évolution et son aspect actuel.

Il ressort de cette description que les faits qui dominent l'évolution de la réaction et autour desquels s'est tissée la trame interprétative sont : la réaction surrénale et l'existence d'un principe spécifique dans l'extrait urinaire de cancéreux. Nous ne comprendrons pas dans notre étude la méthode sérologique et la perfection y apportée par l'adjonction des sels métalliques : elle est une dépendance de la méthode d'immunisation du lapin «contre l'influence du même extrait urinaire, telle qu'elle se manifeste par la réaction cortico-surrénale». Notre étude de la dite réaction du cancer portera donc sur la réaction surrénalienne et sur l'extrait alcoolique des urines des cancéreux.

CHAPITRE III

L'EXTRAIT ALCOOLIQUE DES URINES DES CANCEREUX AU POINT DE VUE DE SA CONSTITUTION CHIMIQUE.

Nous cherchons dans les publications de M. Aron ce qu'il est établi, à propos de la nature de cet extrait. Il est recueilli («il nous est d'ailleurs impossible de dire dès maintenant s'il est réellement précipité par ces corps ou s'il est simplement absorbé et entraîné») par l'alcool à 95° ou l'acétone à raison de trois volumes de ces derniers pour un volume d'urine, et ensuite partiellement soluble dans du sérum physiologique. Il est thermolabile puisque son action n'apparaît plus après chauffage pendant 35 à 40 minutes à 95°, température qui occasionne «la destruction du principe actif»; «certains sels métalliques, à des doses infinitésimales, ont la propriété de rendre l'«anti-gène (ou le principe supposé tel) thermostable». Enfin, notons ceci : «Je n'ai pu jusqu'ici réussir à éliminer l'albumine des extraits sans supprimer leur activité spécifique».

«La spécificité de ce principe — enfin — semblait démontrée par les observations que j'avais précédemment rapportées sur la propriété acquise par le sang des animaux traités par l'extrait urinaire des cancéreux de neutraliser l'action de cet extrait chez d'autres animaux» (sur le cortex surrénal). Si nous faisons la lecture de l'article du 23 mai 1934, nous voyons qu'une incertitude est permise vis-à-vis du nombre des principes actifs : «il s'agissait pour nous de découvrir un test morphologique de l'action de *ce* ou de *ces* principes hypothétiques». Et même ce doute est renforcé lorsqu'on lit, le 29 juin 1935, dans la *Presse Médicale*, que «le test ovaire et le test surrénal peuvent être observés chez le même animal, car la même mé-

thode permet d'extraire les *principes actifs* sur la surrénale et sur l'ovaire ».

Si nous examinons de près ces constatations, nous voyons que ce qui paraît être démontré, c'est la spécificité du principe X et non sa nature. La spécificité du dit principe est établie par la non apparition de la réaction surrénale du cancer chez un lapin injecté au préalable du sérum d'un autre lapin ayant reçu ce principe X en injections. Ceci empiète sur le chapitre concernant la réaction surrénale et trouvera là son étude.

Il y a cependant un fait qui a attiré notre attention : l'auteur de la réaction n'a pu éliminer l'albumine des extraits sans supprimer leur activité spécifique.

Nous savons que les états néoplasiques s'accompagnent d'une hyperpolypeptidémie (Cristol et Peuch). Nous savons que les polypeptides sont en général insolubles dans l'acétone et l'alcool à 95°.

Nous savons d'autre part que les porteurs des lésions néoplasiques présentent une amino-acidurie augmentée. L'idée nous est venue d'examiner le filtrat au point de vue teneur en azote aminé.

L'extrait provenant d'un litre 250 cc. d'urines de cancéreux a été mis en solution dans 95 cc. de sérum physiologique stérilisé à 8 % suivant les indications de l'auteur de la réaction du cancer (filtration, déphosphatation et correction du pH = 6,8). Le filtrat ne donne pas de précipité avec l'acide trichloracétique ; apparition de précipité par addition de l'acide phosphotungstique en milieu acide : précipité blanc, gélatineux, soluble dans l'acétone.

Nous avons dosé l'azote total du filtrat injectable par le micro-kjeldahl ; l'azote aminé libre et polypeptidique a été dosé par la méthode de Polonowski. Voici les résultats :

Extrait cancéreux a par 1 cm³ de filtrat renferme l'azote sous forme :

1 cc. : 0 mgr. 015 d'N aminé libre,
1 cc. : 0 mgr. 1515 d'N polypeptidique,
1 cc. : 0 mgr. 1773 d'N total.

Un litre d'urine correspond à 60 cc. d'extrait a.

L'extrait cancéreux provenant de 3 l. 750 cc. (Mme A.M...) est

mis en solution dans du sérum physiologique 225 cc. (1 litre d'urine = 60 cc. solution d'extrait cancéreux dans du sérum physiologique à 8 ‰).

Extrait b par 1 cm³ de filtrat renferme l'azote sous forme :

1 cc. : 0 mgr. 05 d'N polypeptidique (méthode de Polonowski)

1 cc. : 0 mgr. 04 d'N uréique (méthode de Fosse)

1 cc. : 0 mgr. 097 d'N total (micro-Kjeldahl).

La présence de l'urée est due à des fautes de la centrifugation et la décantation; la pauvreté en N aminé s'explique par la filtration plus rigoureuse.

C total par 1 cc. d'extrait b (filtrat) : 0 mgr. 277

C d'urée — — — 0 mgr. 017

C restant (polypeptides + X (?)) — 0 mgr. 26

Si on admettait que le C restant appartient en totalité aux polypeptides pour dix azote-aminés (acide-aminé), il y aurait 52 carbones.

De ceci, nous retiendrons que : tout l'azote contenu dans le filtrat provenant d'extrait d'urines cancéreuses y existe sous forme d'azote aminé ; que le principe X, s'il n'est pas justement aminé, est dépourvu d'azote. S'il n'est pas de nature polypeptidique, il ne semble pas non plus riche en carbone puisque si on admettait que le « carbone restant » du filtrat b appartenait en totalité aux polypeptides, il y aurait pour un azote-aminé (acide-aminé), 5,2 carbones, ce qui n'est pas un chiffre exagéré.

Nous suggérons ces constatations à l'auteur de la réaction du cancer afin qu'il puisse les contrôler et les utiliser éventuellement s'il entreprend l'identification du principe X de l'urine de cancéreux.

Nous retiendrons un fait: tout l'azote du filtrat y est présent sous forme de l'azote polypeptidique. Le fait est assez important puisque, comme nous le décrirons plus tard, nous avons réussi à obtenir une réaction surrénale positive par des injections des polypeptides à des lapins.

CHAPITRE IV

LA REACTION DU CORTEX SURRENAL EN FONCTION DU COMPORTEMENT DE SON COMPLEXE LIPO-PROTEIQUE.

L'étude de la réaction surrénale du cancer nous semble très importante. Cette étude nous a permis de nous intéresser au fonctionnement des glandes surrénales, de comprendre leurs variations morphologiques en rapport avec divers états physiologiques et pathologiques. Une fois de plus, nous avons constaté cette unité de réaction de la matière vis-à-vis de la perturbation de son équilibre instable, mais qui se révélait à nos yeux dans des aspects caractéristiques à la glande surrénale.

A) Technique de nos expériences.

Nous nous sommes mis dans les conditions requises par M. Aron. Nos animaux, des lapins jeunes de 1 kgr. 500 à 2 kgr., bien portants, étaient opérés aseptiquement pour la prise de surrénale-étalon. Le lendemain de l'opération, nous commençons nos expériences. Nous avons suivi pour la biopsie de la surrénale les indications de M. Aron : « L'incision est faite parallèlement à l'axe dorsal sur une longueur de 6 à 8 cm. « d'avant en arrière à partir du rebord costal, à deux ou trois « travers de doigt de la colonne vertébrale. Sans inciser le « péritoine que l'on refoule, on atteint la surrénale gauche « dont on dégage le pôle supéro-externe. A l'aide d'un ciseau « courbe, on sectionne l'organe selon un plan perpendiculaire « à son axe longitudinal ». Nous ne pouvons qu'approuver cette technique ingénieuse qui nous a permis d'étudier la surrénale,

son comportement, sur un système vivant. Les surrénales prélevées étaient fixées 6 heures dans le liquide de Müller additionné de 7 % de formol commercial neutre. La composition du liquide de Müller est la suivante :

— eau :	100 cm ³
— bichromate de K :	2 gr.5
— sulfate de Na :	1 gr.

Le liquide de Müller a été examiné au point de vue de son pouvoir de fixation des corps gras par A. Mayer, G. Schaeffer et F. Rathery : (1913) « Le Müller fixe une moitié des composés d'acides gras. C'est donc le meilleur fixateur des corps gras puisque les autres fixateurs n'arrivent qu'à une proportion de 30 %, voire même 20 % des lipides fixés ». La surrénale fixée, après passage par les alcools et le toluène, est incluse à la paraffine. Elle est ensuite débitée en coupes suivant un plan perpendiculaire à son axe longitudinal. Les coupes sont d'épaisseur de 6 μ . Ensuite nous pratiquons la coloration à l'hématéine-éosine.

B) *Données bibliographiques.*

1) — *Les données concernant le comportement des graisses surrénales au cours de divers états physiologiques et pathologiques.*

Dans les Comptes-Rendus des séances de la Société de Biologie (1937), nous trouvons une note de Al. Grainiceano, Louis Copelman, E. Baun et Sarbon sur : « L'action de l'hormone gonadotrope sur la corticale surrénale ». Les auteurs injectent l'hormone gonadotrope à 20 rats pubères par doses quotidiennes et variables ; la dose totale varie de 100 à 1200 unités pour chaque animal. Voici ce que les auteurs constatent : « Les préparations microscopiques montrent dans la zone fasciculée la disparition des vacuoles lipidiques, et la présence d'une zone compacte différenciée, renfermant des spongiocytes diminués de volume. On trouve dans toutes nos coupes l'image histologique décrite par Max Aron » (à propos de la réaction du cancer).

Bisceglie Vincenzo : « Sugli effetti che la iperormonizzazione con liquido folliculare determina nella ipofisi, tiroide e cap-

sula surrenali ». (Endocrinologia 5, 70-85, 1930). Les expériences de cet auteur portent sur 15 cobayes femelles. L'auteur pratique deux fois par jour une injection de 1 cc. de suc folliculaire frais provenant des vaches sacrifiées au moment de l'injection. Le traitement durait 20, 40, 60 jours ; on sacrifiait alors les animaux et procédait à l'examen histologique comme ci-dessus, l'auteur observe des modifications suivantes : hyperémie, transformation spongiocytaire de toute la zone fasciculée et une partie de la réticulée ; enrichissement en cellules sidérophiles et substances lipoides.

J. Watrin, examinant l'influence de la gestation sur les capsules surrénales, constate une hypertrophie intéressant la substance corticale ; cette hypertrophie atteint son apogée chez la lapine le trentième jour, c'est-à-dire à l'époque de la mise bas. Au point de vue histologique, Watrin note surtout une hyperplasie cellulaire. C'est la zone fasciculée qui se développe le plus : « A la fin de la gestation, elle envahit les trois quarts du cortex, et cet accroissement considérable se fait par un double processus. En premier lieu, par une augmentation de volume des cellules préexistantes, dont les dimensions sont à la fin de la gestation près de trois fois ce qu'elles sont au repos fonctionnel. En deuxième lieu, par un envahissement des zones contiguës, qui prennent en partie les mêmes caractères structuraux qu'elle, à savoir cette architecture alvéolaire caractéristique de la zone fasciculée ; cet envahissement peut être tel que, dans certains cas, quand l'hyperfonctionnement est à son comble, la zone réticulée et surtout la zone glomérulaire sont réduites à quelques assises cellulaires ».

Cependant, en contradiction apparente, on lit dans les *Archivio di farmacologia sperimentale et scienze affini*, la note de Mario Coppola (1935, LIX). Les expériences ont été pratiquées sur 20 lapines de même race, de poids variant entre 2 kgr. et 2 kgr. 300. L'auteur constate que le poids des surrénales a été diminué du premier au dixième jour de la grossesse, augmenté par contre du dixième au vingtième jour. Les substances soudanophiles des surrénales se comportent d'une façon analogue à la courbe du poids des surrénales. Nous l'avons confirmé (Voir expérience lapine n° 14).

Y. Yasukawa, dans sa note sur : « L'involution des surrénales » (Endokr. XIV, 3, 165-179, 1934), constate chez l'orang-

outang et chez le chimpanzé, à partir du quatrième mois de la gestation, une augmentation des dépôts lipidiques à grosses gouttelettes dans la zone de l'écorce qui avoisine la moelle.

Dans le *Brit. J. Exp. Path.* (XIV, 149, 1933), on lit une note de R. Whitehead qui concerne les « lipoïdes de la cortico-surrénale des souris après surrénalectomie unilatérale ». Les expériences portent sur 137 souris blanches mâles. La surrénale droite était enlevée 3 à 56 jours après la gauche; le taux de lipides était abaissé. Cet abaissement se voyait dans 68% des cas au quatorzième jour après la surrénalectomie gauche; alors que la proportion n'est plus que de 17% au cinquantesixième jour. Dans quelques cas même, il note une augmentation des lipoïdes dans la glande droite lorsque l'ablation de la gauche a eu lieu 21 à 46 jours avant. Histologiquement, ces variations portent sur la largeur de la zone lipoidique, sur sa densité, ou sur les deux à la fois.

Hjalmar G. Carlson (*Endocr.* XV, 524-530, 1931) a étudié l'« hypertrophie compensatrice de la cortico-surrénale chez le rat ». L'auteur trouve que l'ablation d'une surrénale entraîne l'hypertrophie de l'autre par rapport à des témoins de même portée. Cette hypertrophie, 5 à 6 semaines après l'opération, est de 36%. Elle porte principalement sur la corticale.

T. Kojima (*J. Biophysies II*, 50-51, 1927) : « On the compensatory enlargement of the suprarenal gland on the rabbit », note que 12 à 340 jours après la surrénalectomie unilatérale, on a observé l'augmentation du poids absolu de l'autre surrénale et de son rapport au poids du corps.

Eaton M. Mac Kay et W. Scott Pollard (*J. Path. Bach.* XXXIV 73-79, 1931) : « Hypertrophie compensatrice de la cortico-surrénale chez le lapin ». Les auteurs constatent que l'hypertrophie est uniquement le fait de la corticale, elle est moins grande que chez le rat.

R. Whitehead : « The cortical lipoid of the suprarenal in mice : 1° with infectious ectromelia, 2° in stravation, 3° exposed to heat and 4° fed on cholesterol. (*Brit. J. exp. Path.* XV, 4, 279-285, août 1934). L'auteur note chez des souris atteintes d'ectromyélie infectieuse une diminution des lipides de la cortico-surrénale même au cours des premières périodes. Chez les souris soumises au jeûne pendant 2 jours à 13° 6., on trouve une diminution des lipides, tandis qu'à 37° on n'en trouve pas.

De la même façon, nous avons vu, sous l'influence du jeûne, les lipides «diminuer»; ensuite, avec la durée du jeûne, une «augmentation» des lipoïdes surrénaliens, constatée à l'examen histologique des coupes. (Voir expériences lapines n°4, n°7 et n° 13).

P. Mulon a observé la disparition des enclaves de cholestérine de la surrénale au cours de la tétanisation faradique ou strychnique. Et cependant, L. Bernard et Bigart, puis Bardier et Bonne ont noté chez le cobaye que la contraction musculaire (faradisation) augmentait le lipoïde surrénal. A rapprocher peut-être de ceci l'observation de P. Mulon et R. Porak: «Un cas d'absence d'enclaves lipocholestériques dans la surrénale humaine (chorée de Huntington) ».

J. Sabrazes et P. Husnot, étudient la «Sénilité et hypertrophie des surrénales». L'hypertrophie progressive des surrénales chez le vieillard, qui est irrégulière, porte d'après ces auteurs surtout sur la substance corticale, mais aussi sur la substance médullaire.

De E.M. Mac Kay, une note sur l'«Augmentation de la cortico-surrénale dans l'urémie expérimentale». Les auteurs observent, consécutivement à l'urémie expérimentale due à l'ablation des deux reins chez le rat, une hypertrophie de la corticale surrénale par augmentation surtout de la taille des cellules avec un contenu en eau et en liposolubles augmenté également.

Elisa Moreli et V.M. Grouchi observent que le régime scorbutigène détermine chez les cobayes, toujours dans les surrénales, une hyperplasie de la corticale, conséquence de nombreuses mitoses, dont certaines atypiques et une suractivité sécrétoire de cette même corticale avec altération de la distribution des substances lipoïdes.

De V. Biscegli une note sur «la Vitamine de reproduction et glandes à sécrétion interne». Dans les glandes à sécrétion interne des rats soumis au régime avitaminique se produisent des modifications consistant en processus d'hyperplasie et d'hypertrophie surtout marqués dans la thyroïde et les surrénales. Ces modifications manquent tout à fait chez les animaux soumis au même régime, mais celui-ci corrigé par l'huile de froment.

De T. Kohno: «Le contenu en graisses et en lipoïdes des surrénales des cadavres de Japonais morts au cours de diverses maladies». (*Folia Endocrinologica Japonica* IV, 60-61, 1928 et

IV, 85-86, 1929). Cette teneur en graisses des surrénales est faible dans la tuberculose, maladies chroniques cachectisantes, les tumeurs malignes, certains troubles mentaux, on la constate élevée dans l'hérédo-syphilis, l'artériosclérose, maladies des reins et le béribéri.

De V. Babes et V. Jonesco (*C.R.S. de Biol.* 1908) : Etudes sur la diminution de la graisse surrénale dans les états pathologiques ». Les auteurs signalent dans des cas d'infections graves septiques, pyémiques ou gangréneuses, non seulement chez l'homme, mais aussi chez les animaux, qu'il y a diminution remarquable de la graisse surrénale.

De L. La Grutta une note sur « Les modifications histologiques surrénales après section de la moelle » *Sper.* VI, 513-521, 1931). La section de la moelle vertébrale dorsale entre D3^e et D4^e amène des modifications intéressant la substance corticale et consistant essentiellement en une élévation globale de la teneur en graisses neutres et en phosphatides avec modifications de leur distribution dans les différentes zones de la corticale.

Eaton M. Mac Kay : « Rapports de l'accoutumance acquise à la morphine et de la cortico-surrénale » (XLIII, 51-60, 1931. *J. Pharm. exp. Ther.*). L'administration de morphine au rat blanc détermine une hypertrophie des surrénales portant principalement, sinon exclusivement, sur la substance corticale. Relation nette entre la dose de morphine atteinte et l'augmentation de la tolérance à la morphine d'une part et l'hypertrophie surrénale d'autre part. Cependant, ces facteurs peuvent être indépendants les uns des autres.

De J. Kiyonari : « Sur l'influence des injections répétées d'insuline et d'adrénaline sur les modifications histologiques de la surrénale, sur le contenu en graisses en en lipoïdes en particulier ». *Folia endocr. jap.* IV, 90-91, 1929). L'auteur constate des modifications des surrénales très variables suivant d'individu, l'âge et les doses appliquées et une diminution constante des graisses et lipoïdes.

De T. Kohne : « Sur l'action de certains poisons injectés de diverses manières sur le contenu du sang et des surrénales en graisses et lipoïdes et l'action de la substance de cortico-surrénale sur l'influence de ces poisons ». (*Folia endocr. Jap.* IV, 81-87, 1929). La diminution du contenu du sang et des surrénales

en graisses et lipoides à la suite de l'application de différents médicaments (substance surrénale surtout) et toxines microbiennes est la plus marquée en cas d'injection intra-péritonéale ; moins marquée pour l'injection sous-cutanée encore moins pour l'intra-veineux et insignifiante per-os.

Nous avons vu que l'hormone gonadotrope pouvait donner un image de diminution des graisses surrénaliennes et par contre le suc folliculaire à dose élevée pouvait donner un image d'augmentation des substances soudanophiles (V. Bisceglie, Crainiceano, Copelman, Baun et Sarbon). Nous avons pu avoir, par des injections sous-cutanées de solutions connues de polypeptides, une diminution morphologique des graisses surrénaliennes. Il est à remarquer que l'appréciation de la richesse en graisse de la surrénale se base, pour la plupart des notes citées, sur l'aspect des préparations morphologiques.

Nous pouvons d'autre part tirer de ces données bibliographiques une conclusion qui a une certaine importance pour la réaction du cancer étudiée : les variations de la graisse surrénalienne ne nous semblent pas nécessairement en rapport avec un processus immunitif. C'est une modalité de réaction du cytoplasma surrénal à des excitants divers, *physiologiques* : travail, inanition, gravidité, sénilité ; *pathologiques* : maladies infectieuses chroniques cachectisantes, etc. avitaminoses, urémies expérimentales, enfin introduction des substances organiques et non organiques et aux agents physiques (chaleur). Ceci a son importance, puisque c'est là le point de départ de l'auteur de la réaction du cancer.

« Mlle Clevers et Goormaghtigh avaient admis que l'excrétion des lipides surrénaux sous l'influence de certaines toxines microbiennes devaient être en rapport avec la création chez l'animal traité de l'état d'immunité vis-à-vis de l'antigène introduit dans l'organisme et qu'ils étaient vraisemblablement utilisés lors de la formation des anticorps spécifiques ».

« Je me suis posé la question de savoir si la réaction du cortex sous l'influence de l'urine de cancéreux ne traduisait pas un phénomène de même signification. Si cette hypothèse était fondée, l'administration du principe de l'urine de cancéreux — supposée douée de propriétés antigéniques — devait susciter également la production d'anticorps ». La question

que s'est posée l'auteur cité, à savoir : la réaction du cortex surrénal traduit-elle un processus d'immunisation ? — est résolue dans le sens positif par M. Aron, par le fait que celle-ci n'apparaît pas chez un lapin ayant préalablement été injecté de sérum d'un autre lapin qui a reçu quelques injections d'extrait urinaire cancéreux.

Or, nous nous permettrons de ne pas être d'accord avec ce raisonnement. La variation de l'aspect de la surrénale témoigne d'une perturbation d'un système donné, mais en aucun cas elle ne peut témoigner de la nature apparente de l'agent perturbateur. Aussi bien la diminution que la non diminution des graisses (morphologique) peut être le résultat des excitations et perturbations du système vivant les plus diverses et nous n'avons pas plus de raisons dans les cas examinés d'attribuer sa genèse à la création de l'immunité qu'à l'introduction d'une certaine quantité de molécules salines et albumineuses que comporte l'injection de l'extrait et du sérum.

Et, chose plus grave, il nous semble, en faisant la lecture attentive des notes citées plus haut, que les graisses de la surrénale ont une évolution assez particulière : en effet, sous l'influence d'un même agent, dont l'action se continue, de riches en graisses (sur des préparations microscopiques), elles nous apparaissent pauvres en graisses pour ensuite, toujours en rapport avec le même stimulus, s'enrichir de nouveau (surrénalectomie unilatérale, injection des polypeptides). Serait-ce un processus particulier au complexe lipo-protéique de la cellule surrénale ?

2) — *Les données bibliographiques concernant le comportement du complexe lipo-protéique cytoplasmique en dehors de la surrénale.*

Pour répondre à la question que nous venons de nous poser, nous avons cherché dans la littérature la concernant, et nous trouvons : G.A. Nadson étudie l'action des rayons X sur les levures ordinaires (*saccharomyces cerevisiae*). Il observe qu'après une phase où le protoplasme s'homogénéise — « phase d'excitation », — survient une « phase de dépression ou de surexci-

tation » où on voit la vacuole s'agrandir ; « le protoplasma perd de l'eau, il se dégonfle (phase de déshydratation), sa perméabilité diminue... En même temps, se produit la dissociation du complexe lipo-protéique du protoplasme et il s'y forment des gouttelettes de lipoides (dans le sens large du mot ; en premier lieu, des graisses) que l'on n'y voyait pas auparavant... La première phase, comme nous l'avons dit, est une phase de stimulation, d'excitation des phénomènes vitaux ; la deuxième, une phase de dépression et le début des phénomènes pathologiques. Mais nous considérons la dépression comme une excitation poussée trop loin, comme le résultat de la surexcitation de l'organisme ».

Le même auteur étudie les changements des chloroplastes (grains de chlorophyle) dans les feuilles de la mousse, *Pterogophyllum hepaticæfolium*. « Cette mousse possède des chloroplastes d'une grosseur particulière et par conséquent, exceptionnellement commodes pour l'étude détaillée des modifications de leur structure sous l'influence de divers facteurs... Le chloroplaste comme le protoplasme, offre un système colloïdal compliqué du type d'émulsoïde lipoprotéique. *Les transformations d'une forme homogène et la disparition dans le chloroplaste des « grana » lipoidiques, leur grossissement jusqu'à une certaine limite, et leur retour à des « grana » plus fins — tout ceci sont des processus se déroulant dans les limites de la norme physiologique.* Ces phénomènes expriment l'équilibre mobile pendant la vie entre les constituants du complexe lipo-protéique (les lipoides et les protéides) et reflètent les différents degrés de leur liaison... »

« En ce cas, la lipophanérose est un phénomène d'ordre physiologique ; il apparaît et disparaît (un processus réversible) selon l'état et les conditions du travail physiologique des chloroplastes. Cependant, ce processus peut facilement se transformer tant par voie naturelle, par exemple dans la vieillesse de l'organisme, que sous l'influence de facteurs extérieurs en une lipophanérose pathologique... Tous ces phénomènes de la perte de l'équilibre des constituants du complexe lipo-protéique du système vivant (matière vivante) peuvent être observés avec une netteté particulière, précisément sur les chloroplastes, sous l'influence de la radiation ultra-violette ou de l'action du radium ».

Nadson se pose alors une question: L'action du radium et des rayons X est-elle spécifique, ou bien des altérations semblables du « système vivant » peuvent-elles être causées par d'autres facteurs ? » Et il se montre que les rayons ultra-violet, les températures basses, la force centrifuge, les vapeurs de formol, le chloroforme, l'alcool éthylique et méthylique, l'hormone thyroïdienne, les matières colorantes d'aniline, le cyanure de potassium, les chlorures de Na et K, les sels de calcium, tous ces facteurs physiques et chimiques, malgré toute leur diversité provoquent des modifications du « système vivant » semblables à celles déjà décrites et exactement dans le même ordre de succession de phases déterminées.

3. — *Les complexes lipo-protéiques en chimie.*

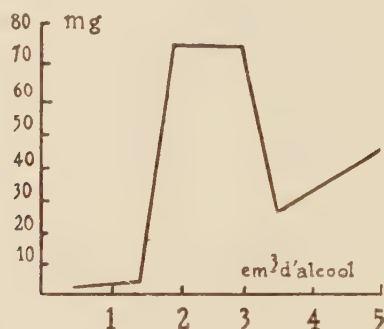
Le complexe lipo-protéique ne se comporte-t-il de cette façon que lorsqu'il fait partie d'un protoplasme cellulaire? Cette évolution (morphologique) en richesse des lipides, cette cohésion plus ou moins forte au sein du complexe lipo-protéique, serait-elle due à un processus vital X, ou tiendrait-elle à la matière même, à sa réaction physique et chimique vis-à-vis du milieu environnant.

Nous nous rapporterons aux données de M. Machebœuf qui a beaucoup étudié les complexes lipo-protéiques. M. Machebœuf a réussi à obtenir, aux dépens du sérum après précipitation des globulines, des complexes lipo-protéiques qui précipitent à peu près quantitativement aux environs du $\text{pH} = 3,9$ à $3,8$ et se remettent en solution limpide dans l'eau lorsqu'on ramène le pH à 7 . « Les solutions aqueuses sont parfaitement limpides et pourtant cette fraction si soluble dans l'eau est constituée par moins de 60% seulement de protéides et plus de 40% de lipides (phosphatides et stérides). Les solutions aqueuses agitées avec de l'éther ne livrent pas leurs lipides à l'éther, même en présence de sulfate de NH_4^+ ou de chlorure de sodium... Bien plus, si à une solution aqueuse de cette fraction à $\text{pH} = 7,4$ par exemple (qui correspond à celui du sérum), on ajoute un excès d'alcool absolu, la précipitation des protéides est nulle si la solution est diluée, ou seulement très incom-

plète si la solution est concentrée. Il faut, pour obtenir la coagulation des protéides, porter le liquide alcoolique à l'ébullition pendant au moins cinq ou six minutes. On parvient aussi à la coagulation totale des protéides par l'alcool même à la température ordinaire, à condition d'attendre pendant un nombre de jours parfois très grand... En résumé, dans la fraction lipo-protéique ainsi extraite des albumines du sérum, *non seulement les lipides sont solubles dans l'eau et sont masqués à leurs solvants (éther, benzène, etc...), mais en outre les protéides eux-mêmes sont masqués à leur réactif coagulant qu'est l'alcool.*» Nous lisons plus loin: « Dans la fraction obtenue à partir des albumines du sérum, il existe, par conséquent, des phosphatides et des stérides unis à des protéides par des liaisons inconnues, mais suffisamment énergiques pour modifier profondément toutes les propriétés de tous les constituants. Ces liaisons sont détruites par l'alcool, lentement à froid, rapidement à chaud. On ne peut pas appeler simplement « complexes » lipo-protéiques les produits de ces unions, car rien ne nous permet de les rapprocher par ce terme des complexes de Werner... Je propose dans ce but « Cénapse » qui ne préjuge rien du mode de liaisons et nous dirons à l'avenir, par exemple, cénapses lipido-protéiques pour désigner les produits de l'union de lipides avec des protéides... Il est bien entendu que le terme « cénapse » ne doit pas être appliqué à des simples mélanges ; il ne peut être appliqué que lorsque les propriétés des constituants sont modifiées ou masquées par leur union: modification de la solubilité ou de la stabilité, modification des caractères histochimiques, modification de l'activité biologique ou de la spécificité ».

Nous citerons encore, de la brochure de M. Macheboeuf : « *Etat des lipides dans la matière vivante* », quelques expériences faites à propos de la variation du taux des lipides extraits des dits complexes lipo-protéiques par l'éther en présence de quantités variables d'alcool. Dans une série d'entonnoirs à décantation, l'auteur place 25 cm³ de sérum + 25 cm³ d'éther, et il y ajoute de l'alcool à 96° de 0 à 6 cm³. On agite modérément deux fois par heure pendant cinq heures et une heure plus tard l'éther est décanté, lavé à l'eau distillée, évaporé dans des godets, tarés et les résidus pesés après dessiccation dans le vide. Voilà les résultats que l'auteur a recueilli :

Volumes d'alcool à 96° ajoutés (en cm ³):	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	5
Extrait éthéré en mgr. pour 25 cm ³ sérum :	1,5	1,6	2,2	3,2	75	74	75	25	42



COURBE N° 1. — Courbe représentative des variations du poids de l'extrait éthéré (25 cm³ sérum + 25 cm³ éther) en présence de quantités variables d'alcool. (d'après M. Machebœuf)
(Durée de l'extraction: 6 heures).

« Il existe donc une zone optimale de concentration en alcool et de part et d'autre de cette zone se manifeste une chute très brusque de la quantité de substances lipoidiques extraites par l'éther... Après un temps préparatoire pendant lequel l'éther n'extrait que de très faibles quantités de lipides, la vitesse d'extraction augmente rapidement et tout ce qui doit être extrait l'est alors très rapidement... Pour un sérum donné, la quantité de lipides ainsi extraite par l'éther est la même si le temps de contact est suffisant, quelle que soit la concentration de l'alcool, si toutefois cette concentration est comprise entre des limites données (5 à 13% environ).. Si l'on dépasse une certaine teneur en alcool, l'extraction des lipides par l'éther est très fortement ralentie... Divers alcools et même l'acétone agissent comme l'alcool éthylique ». Là dessus, nous quitterons cette brochure de M. Machebœuf pour y revenir plus tard.

C) *Démonstration de l'existence des fluctuations dans l'aspect physique et chimique du complexe lipo-protéique.*

1.— *Aspect théorique du problème et la technique adoptée pour l'aborder.*

Nous venons d'apprendre que parfois les lipides du complexe lipo-protéique changent de propriétés; ils deviennent alors solubles dans l'eau et sont masqués à leurs solvants (éther, benzène, etc...). Ceci nous fait penser qu'à ce moment-là les lipides ne sont plus soudanophiles, ils doivent se masquer aussi sur les préparations microscopiques; alors la diminution, l'« excréation » des graisses ne serait qu'un image témoignant de l'aspect physique du complexe lipo-protéique. Il y a cependant une notion sur laquelle nous nous arrêterons : c'est celle de « cénapse »; elle doit indiquer une union entre le constituant lipidique et protéique d'un complexe lipo-protéique, qui se ferait par une liaison inconnue ou des liaisons inconnues, mais suffisamment énergiques pour modifier profondément toutes les propriétés de tous les constituants. Si nous l'acceptons, nous introduisons une force inconnue X, qui lie les lipides aux protides et alors un principe X, des urines de cancéreux, est susceptible d'agir sur cette force X et de la modifier, d'où réaction du cancer. Nous pensons que l'inconnue X du complexe lipo-protéique a été mal placée. Ce n'est pas la liaison entre le protide et le lipide qui est inconnue, c'est la structure de l'ion lipidique du complexe qui reste inconnue.

Arguments : En étudiant le complexe lipo-protéique surrénalien, nous avons eu l'impression que ce complexe, après une désunion, après un manque de cohésion (aspect riche en graisses), présentait une phase d'augmentation de sa cohésion (aspect de diminution en graisses), pour aboutir à une désunion consécutive à une surexcitation (aspect riche en graisses). Cette impression s'est confirmée lorsque nous avons fait la lecture des observations de G. A. Nadson sur les levures et aussi en revoyant la courbe que nous avons reproduite de Macheboëuf. Ceci, on peut le schématiser par l'évolution de l'union de deux ions sous l'influence des changements de l'atmosphère environnante. Comment les choses se passent dans le monde où les inconnues font exception. Nous empruntons un passage de l'ad-

mirable livre de J. Perrin : « Les atomes ». Imaginons deux couches gazeuses qui glissent l'une sur l'autre. Cela revient à dire que par exemple les molécules de la couche inférieure ont en moyenne un certain excès de vitesse ou mieux d'impulsion mv dans une certaine direction horizontale, sur les molécules de la couche supérieure. Mais elles se meuvent en tout sens et par suite, des molécules de la couche inférieure seront sans cesse projetées dans la couche supérieure. Elles y apporteront leurs excès d'impulsion qui se répartiront bientôt entre les molécules de cette couche supérieure dont la vitesse dans le sens indiqué sera donc un peu augmentée ; dans le même temps, sous l'action des projectiles venus de la couche supérieure, la vitesse de la couche inférieure diminuera un peu ; l'égalisation des vitesses se produira donc, à moins qu'une cause extérieure ne maintienne leur différence ».

« L'action d'un projectile sur une couche sera d'autant plus grande qu'il viendra d'une couche plus éloignée, apportant par suite un excès d'impulsion qui, en moyenne, sera d'autant plus grand que le libre parcours moyen sera plus grand. D'autre part, l'effet du bombardement, pour un même libre parcours, doit être proportionnel au nombre de projectiles qu'une couche reçoit de ses voisines ».

Si nous le transportons sur le sujet que nous étudions, nous pouvons dire ce qui suit : Entre une phase aqueuse et une autre constituée par un complexe lipo-protéique, se crée un équilibre instable. L'excitation, quelle que soit son apparence trouble cet équilibre instable en agissant soit sur le libre parcours moyen, soit sur la densité, et le plus souvent sur ces deux facteurs à la fois. L'introduction d'une molécule crée une perturbation du système donné qui, pour un libre parcours peu modifié, recevra davantage de projectiles. Si on continue à troubler le système donné par une addition des nouvelles molécules ou par des agents physiques (pression, volume, chaleur ; les divers excitants ont des effets additifs), le libre parcours moyen des ions diminuera en proportion inverse de leur densité. Il en résultera que le complexe lipo-protéique, après avoir reçu un maximum de projectiles par unité de sa surface, en recevra d'autant moins que la densité des ions sera grande. La répercussion sur le dit complexe sera d'abord, par suite d'augmentation de son énergie, le resserrement des liens à l'intérieur

de son complexe-sel; ensuite, consécutivement à la diminution de son énergie de translation, une détente, un relâchement à l'intérieur de son complexe-sel. Le relâchement à l'intérieur du complexe, causé soit par la carence, soit par l'excès d'excitants, s'extériorise par l'aspect clair de la surrénale, dû à ce que le toluène s'empare de la graisse — pour les préparations microscopiques montées à la paraffine, soit à une soudanophilie plus ou moins marquée, — pour les surrénales coupées à congélation. Le resserrement des liens, par contre, s'extériorise morphologiquement par un aspect sombre de la préparation microscopique montée à la paraffine; la graisse est en effet masquée à son solvant et même la fraction protéique basique retient l'éosine-acide; c'est à ce moment-là que le complexe lipo-protéique donnerait une solution limpide avec de l'eau. L'évolution morphologique des lipides surrénaux s'inscrit donc sur une courbe sinusoïdale; de riches en graisses, elles paraissent s'en appauvrir, pour en réapparaître riches ensuite, sous l'influence d'une excitation que l'on continue. La régularité d'évolution (voir les notes citées sur les graisses surrénales) semble plaider en faveur d'une hypothèse suivante: la fraction protéique (basique) est unie à une fraction lipidique (acide); chaque fraction se comporte comme un ion de signe électrique contraire. C'est la structure de l'ion lipidique qui est inconnue, mais non son mode de liaison avec l'ion protéique qui est le même qu'entre deux ions à signe de charge électrique opposé.

S'il en est ainsi, nous devons pouvoir masquer et démasquer à volonté les graisses, la réaction surrénale du cancer doit pouvoir être obtenue *in vitro*. Voici nos expériences:

2) — Confirmation expérimentale.

a) Diminution morphologique provoquée des graisses au niveau de la surrénale d'un cobaye.

Un cobaye est sacrifié. Nous lui enlevons les capsules surrénales droite et gauche. La surrénale droite est fixée au formol; la gauche est congelée à l'état frais (donc sans fixation préalable) et coupée. Les coupes ont été examinées et colorées, certaines de suite, d'autres après contact de 12 heures dans une solution d'acide sulfurique N/512.

I. — *Les coupes colorées de suite* nous montrent avec la coloration au soudan B (noir) sans coloration nucléaire une large bande noire dans la région juxta-glomérulaire de la fasciculée. Cette coloration nous sert à déterminer l'emplacement des zones les plus riches en graisses visibles au microscope. Ensuite, nous pratiquons une coloration au soudan III et à l'hématéine. Cette préparation nous montre une nappe rougeâtre des lipides au même endroit de la coupe que ci-dessus ; la coloration bleue de l'hématéine y manque.

II. — *Les coupes colorées après immersion de 12 heures dans une solution d'acide sulfurique N/512.* — Nous pratiquons une coloration au soudan III et hématéine. On note une diminution nette dans la zone juxta-glomérulaire de la fasciculée, de la colorabilité par le soudan III, et augmentation de la colorabilité par l'hématéine.

Fig. 1

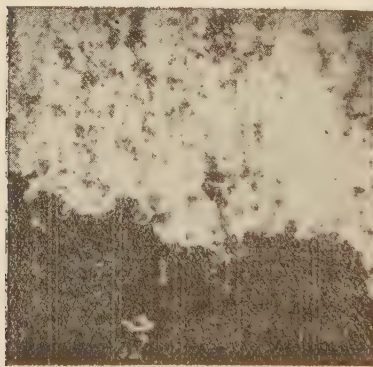


Fig. 2



FIG. 1. — Surrénale du cobaye N° 1 coupée à congélation sans fixation préalable. Coloration au Soudan III. — Hématéine. La graisse très abondante, colorée au Soudan III apparaît en blanc sur la micro-photographie. Elle masque la structure cellulaire.

FIG. 2. — Surrénale du cobaye N° 1 coupée à congélation sans fixation préalable. Les coupes sont mises en contact pendant 12 h. dans une sol. de SO^1H^2 N/512. A remarquer l'apparition de la structure cellulaire et diminution des plages claires qui correspondent à la graisse.

III. -- *Les coupes de la surrénale fixée au formol* montrent, après une coloration à l'hématéine-éosine, la zone juxta-glomérulaire très claire. A cet endroit, on remarque que le protoplasma paraît très vacuolaire. Ceci est dû au départ de la graisse, dissoute par le toluène (la pièce a été montée à la paraffine).

Interprétation de l'expérience. — Le complexe lipo-protéique présentait un aspect de relâchement à l'intérieur de son complexe-sel qui se traduisait morphologiquement par une soudanophilie intense de la zone juxta-glomérulaire de la fasciculée. En contact avec la solution étendue d'acide sulfurique, il a reçu par unité de sa surface une certaine quantité de choes provenant des rencontres avec les ions de la solution d'acide sulfurique. La densité ionique du milieu contenant était faible; ceci augmentait les chances des rencontres et influait positivement sur le libre parcours moyen. Le complexe lipo-protéique à chaque rencontre a vu sa vitesse, son énergie, augmenter; ceci s'est traduit à nos yeux par une diminution morphologique des lipides visibles directement sur la préparation microscopique.

Nous faisons remarquer que nous venons de provoquer sur une coupe du tissu surrénalien, donc une substance morte, après l'action d'un excitant qui n'est pas de l'ordre de ceux dont l'organisme a l'habitude de se servir, l'apparition d'un changement morphologique dans la structure cytoplasmique, changement que l'organisme provoque à tout instant grâce à des excitants à sa portée. Il ne peut plus être question de vouloir lire dans ce changement morphologique de richesse plus ou moins grande en lipides directement visibles, une origine immunitive. Si cette origine est possible, elle n'est pas la seule qui entre en ligne de compte : la surrénale, comme nous venons de le voir, est capable de réagir de la sorte à des excitants les plus divers, pourvu que l'apport énergétique soit égal. « Mlle Clevers et Goormaghtigh avaient admis que l'*excrétion des lipides surrénaux* sous l'influence de certaines toxines microbiennes devait être en rapport avec la création chez l'animal traité de l'état d'immunité vis-à-vis de l'antigène introduit dans l'organisme et qu'ils étaient vraisemblablement utilisés lors de la formation des anticorps spécifiques ».

Nous ne sommes pas d'accord avec cette hypothèse pour des raisons que nous venons de développer ci-dessus, mais encore nous n'admettons pas l'existence de l'excrétion des lipides surrénaux. Pour nous, le complexe lipo-protéique prend des aspects physiques différents, mais sa richesse effective en lipides ne varie pas. Nous le prouverons vers la fin de la présente étude.

b) Augmentation morphologique provoquée des graisses au niveau de la surrénale du lapin.

Expérience lapine n° 14. — Le 4-3-38, une lapine pesant 2 kg. 810 est opérée ; prise de surrénale-étalon ; la lapine est ensuite mise au mâle. Le 19-3-38, l'animal pesant 2 kg. 817 est sacrifié à 16 heures ; la lapine est enceinte alors de 5 jours. Une partie de surrénale étalon est fixée au Müller-formol, une autre est congelée à l'état frais et découpée. De ces coupes à

Fig. 1

Fig 2

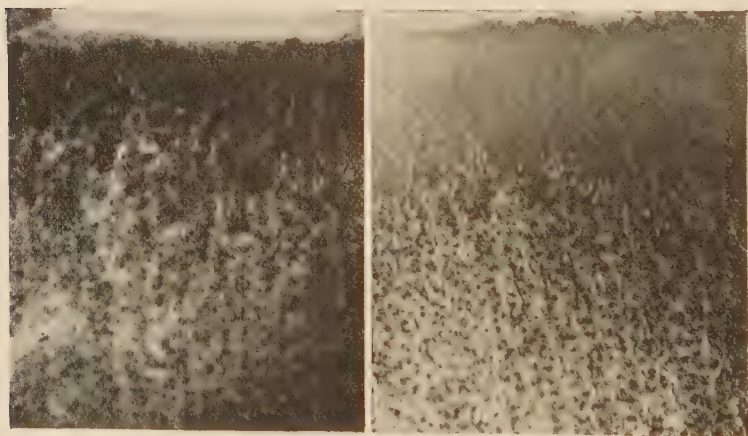


FIG. 1. — Surrénale du lapin N° 14 coupée à congélation sans fixation préalable. Coloration au Soudan III. — Hématéine. La graisse peu abondante forme quelques plages éparses.

FIG. 2. — Surrénale du lapin N° 14 coupée à congélation sans fixation préalable. Les coupes sont mises en contact pendant 12 h. dans une sol. de SO^4H^2 N/512. A remarquer l'apparition de la graisse en taches claires criblant le protoplasma cellulaire.

congélation, *une partie est colorée de suite* : elles montrent, après coloration au soudan III et l'hématéine, sur un fond bleu, quelques plages éparses rougeâtres (régions soudanophiles). *Une autre partie est mise au contact d'une solution de SO⁴H² N/512 pendant 12 heures.* Ensuite, on pratique une coloration au soudan III-hématéine ; on observe alors, sur un fond rouge de soudan III, quelques plages bleuâtres rares de l'hématéine.

La surrénale étalon (après fixation au Müller formol, deshydratation, passage au toluène, inclusion à la paraffine) offre un aspect clair après coloration à l'hématéine-éosine.

Interprétation de l'expérience.

Le complexe lipo-protéique de la surrénale recevait, inclus dans le système vivant de la lapine, une quantité de projectiles par unité de sa surface suffisante pour entretenir sa cohésion à l'intérieur de son complexe-sel. La mise de ce complexe dans une atmosphère nouvelle n'a pas pu lui assurer le même apport énergétique. Il en résulta un relâchement des liens à l'intérieur du complexe, sa dissociation, d'où visibilité directe des lipides et soudanophilie augmentée des dernières préparations microscopiques. Nous ferons remarquer que la surrénale étalon est claire (désunion du complexe lipo-protéique), malgré que la préparation colorée de suite après congélation montre un aspect sombre et peu de lipides directement visibles.

La fixation agit donc elle-même en tant qu'un excitant et ne nous donne point l'aspect primitif du complexe tel qu'il se présentait dans l'enceinte de l'organisme. Nous sommes ici d'accord avec A. Mayer, G. Schaeffer et Fr. Rathery qui écrivent, dans une note des *C.R.S. de Biol.*, 1913, ce qui suit : « Nous avons montré que dans certaines cellules, celles du foie, la structure mitochondriale varie totalement avec la méthode de fixation employée jusqu'à faire même naître un doute sur l'existence de mitochondries isolées et individualisées ».

Et encore une remarque touchant le même animal. La surrénale gauche entière et la surrénale droite traumatisée prises sur l'animal après l'expérience (début de gestation) ont été fixées au Müller-formol et après deshydratation, passage au toluène, incluses à la paraffine. Or il se montre que la surrénale

traumatisée présente un aspect plus sombre que celui de la surrénale intacte. Pourtant, nous savons qu'au niveau de la surrénale traumatisée survient une « hypertrophie compensatrice ». Vis-à-vis de l'étalon, la surrénale intacte peut être éti-quetée sombre, mais la surrénale traumatisée l'est encore davantage. Nous le comprendrons si nous voyons dans l'assombrissement de la surrénale intacte une augmentation de la cohésion à l'intérieur du complexe-sel due à une excitation que venait de recevoir l'organisme (la gestation-début); au niveau de la surrénale traumatisée, il y avait encore en plus de cet excitant, l'effet du traumatisme (augmentation de la teneur en chlore des tissus traumatisés ??), ce qui a contribué à augmenter davantage encore l'énergie de cohésion à l'intérieur du complexe-sel. Nous voyons ici que l'effet du traumatisme sur la surrénale n'est pas nécessairement une « hypertrophie compensatrice »; il dépend en effet de l'état antécédent de la glande et semble évoluer suivant une courbe sinusoïdale.

*D) Reproduction de la réaction surrénale du cancer
par divers excitants.*

Nous avons pu reproduire la réaction du cortex positive (aspect de diminution des graisses) par divers excitants.

1) C'est ainsi que *le jeûne* donnait au début une diminution de la visibilité des graisses (par rapport à l'étalon) et ensuite, si on le prolongeait, une augmentation de la clarté de la préparation microscopique (aspect d'enrichissement en graisses de la surrénale). (Lapins N° 4, N° 7 et N° 13).

2) Nous avons pu confirmer les vues de M. Coppola sur l'effet de *la gestation au début* sur la richesse en graisse des surrénales (par rapport à l'étalon). Nous avons en effet observé chez deux lapines enceintes de 5 jours un assombrissement de la préparation microscopique de la surrénale (lapins N° 10 et 14).

3) Grâce à l'obligeance de M. A. Lacassagne, nous avons pu recueillir des urines de cancéreux pour l'étude de l'extrait et du « principe X » et nous nous en sommes servi, afin de reproduire la réaction de cortex (lapine N° 8 et 9). Le lapin N° 8 a reçu 50 cc. d'extrait *a*, provenant de 800 cc. d'urine et corres-

pondant à 7 mgr.6 d'azote polypeptidique. Le lapin N° 9 a reçu 175 cc. d'extrait *b*, qui provenait de 2 lit. 900 d'urine et correspondait à 8 mgr. 75 d'azote. Dans les deux cas, les animaux étaient sacrifiés le surlendemain de la dernière injection. On note un assombrissement de l'aspect de la surrénale sur les préparations microscopiques (par rapport à l'étalon).

Fig. 1

Fig. 2

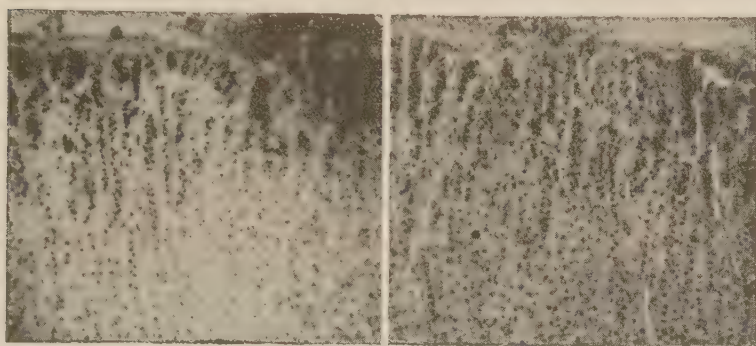


FIG. 1. — Surrénale étalon prise par biopsie sur le lapin N° 14. Inclusion à la paraffine. Coloration à l'Hématéine. Eosine. A remarquer l'aspect clair qui correspond à un image d'une surrénale riche (morphologiquement) en graisses.

FIG. 2. — Surrénale du même animal après 5 jours de gestation. Même technique que pour l'étalon. A noter l'assombrissement de la coupe qui correspondrait à un appauvrissement en graisses de ladite surrénale.

4) Nous nous arrêterons aux lapines N° 12 et N° 11. Ces animaux ont reçu des injections d'une solution de polypeptides, préparés aux dépens d'un muscle humain (le mode de préparation est celui que M. Burstein utilise dans son étude sur les « Quelques variations expérimentales de la polypeptidémie chez le chien », *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome 35, mars 1937). Nous avons examiné notre solution des polypeptides = solution C. La solution C contient 5 gr. de poudre de polypeptides par 500 cm³ de sérum physiologique à 8‰.

La solution C contient par 1 cc, l'N sous forme:

N total : 0 mgr. 0924

N aminé libre : 0 mgr. 0146

N. polypeptidique : 0 mgr. 0825

C (carbone) total par 1 cc. de solution C = 0 mgr. 316.

Le dosage de l'azote aminé et polypeptidique a été effectué par la méthode de Polonowski.

Pour dix azotes polypeptidiques, nous trouvons 38 carbones dans la solution C. Le pH de la solution C = 7,6. Connaissant la quantité d'azote polypeptidique introduit, avec l'extrait cancéreux, aux lapins N° 8 et N° 9 et suffisante pour provoquer la réaction du cortex, nous l'avons reproduit pour nos expériences avec la solution C des polypeptides purs.

Lapine N° 12. — L'animal, pesant 2 kgr. 530, est opéré le

Fig. 1

Fig. 2

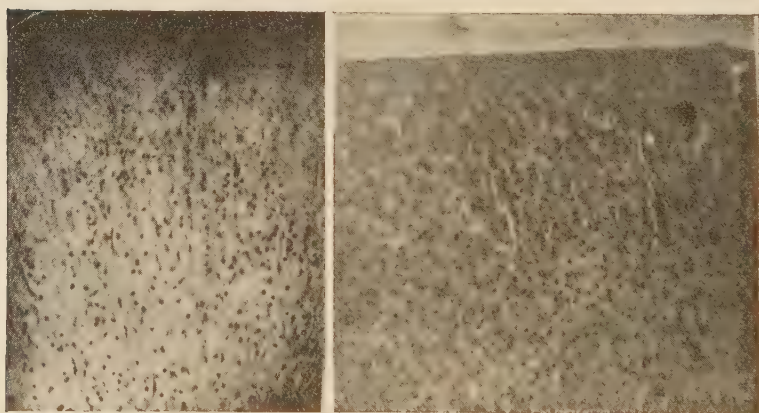


FIG. 1. — Surrénale étalon prise par biopsie sur le lapin N° 12. Inclusion à la paraffine. Coloration à l'Hématéine. — Eosine; A remarquer l'aspect clair qui correspond à un image d'une surrénale riche en graisses (morphologiquement).

FIG. 2. — Surrénale du même animal après injection d'une solution des polypeptides; à noter l'assombrissement de la préparation microscopique. Cet image qui correspondrait à un appauvrissement en graisses de la dite surrénale reproduit la réaction du cancer.

29/1/38 à 17 h.; prise de surrénale étalon. Le 1/II/38, l'animal pesant 2 kgr. 457 est injecté de la solution C: 50 cc. Le 2/II/38, l'animal pesant 2 kgr. 262 est injecté de la solution C: 50 cc. Le 4/II/38, l'animal pesant 2 kg. 174 est sacrifié à 15 h. A l'examen histologique, on note la diminution morphologique des graisses visibles à l'examen microscopique, un assombrissement de la coupe à la coloration hématoïne-éosine (par rapport à l'étalon-clair).

Nous rappelons que nous avons trouvé à l'étude de l'extrait cancéreux tout l'azote sous forme polypeptidique et le chiffre du carbone total n'excédait pas de beaucoup ce qui pouvait être attribué aux polypeptides. Après avoir pratiqué la réaction du cortex in vitro (cobaye N° 1), nous venons de la reproduire in vivo par une solution de polypeptides. *Ceci nous incite à penser que dans le cas de «l'extrait cancéreux», c'est bien la fraction polypeptidique qui est responsable de la réaction morphologique du complexe.*

Un fait semblable a été observé pour l'hypophyse. En effet, l'éosinophilie généralisée du lobe antérieur, caractéristique de l'état de grossesse, a pu être constatée non seulement à chaque gestation, mais encore à la suite d'introduction par voie parentérale de protéines diverses (sérum-animal, sérum-ascite, ovalbumine, peptone, toxine diphtérique), lors d'injections ou d'ingestion de produits hormonaux (folliculine, fragments ou extraits placentaires), enfin lors de perturbations diverses du système endocrinien (ablation des thyroïdes, des parathyroïdes, du pancréas, des surrénales, des glandes génitales, etc...). Berglinger (1914) l'obtient chez le rat avec des injections de peptones et albumines fœtales. Baniecki (1928) avec des injections du sérum de cheval chez le cobaye, provoque une augmentation de la chromophilie du lobe antérieur avec prédominance des éléments cyanophiles. R. Collin et P. Florentin, avec une solution d'ovalbumine, diluée au tiers dans l'eau distillée, ont observé une transformation de la structure de la glande pituitaire qui se stabilise après injections répétées d'ovalbumine et elle devient semblable à celle de l'hypophyse de gestation.

Le lapin N° 11 a reçu en injection 100 cc. de la solution C (50 cc. par jour). Il nous offre lui aussi une réaction du cortex surrénal, de même qu'avec l'extrait urinaire des sujets cancéreux.

Nous faisons remarquer que 100 cc. de la solution C correspondent à 8 mgr. 25 d'azote polypeptidique, même quantité que celle qui fut introduite en injectant les lapins N° 8 et N° 9 de l'extrait urinaire d'un sujet cancéreux, obtenu par la méthode de M. Aron.

E) Résultats des dosages des lipides totaux des surrénales provenant d'un même animal et rendues différentes l'une de l'autre par leur aspect de richesse en graisses à l'examen histologique.

Nous passons au dernier point de notre étude et qui est le suivant : les variations morphologiques des graisses surrénales témoignent d'un changement dans l'aspect physique du complexe lipo-protéique et ne sont pas suivies de variations effectives de teneur en graisse des surrénales examinées.

Nous trouvons une confirmation de la thèse que nous énonçons dans les recherches de E. Buding: « Action du chloroforme sur la teneur en phosphore lipoïdique du foie du cobaye » (*C.R.S. de Biol.* 1935, t. 119, p. 51) et « Sur la teneur en graisses et en phosphore lipoïdique du foie chez les cobayes atteints de fièvre jaune et de spirochétose ictéro-hémorragique ». (*C.R.S. de Biol.* 1933, t. 114, p. 1152).

Voici comment M. Machebœuf résume les constatations de Buding : « Une récente étude de Buding (1935) a montré que dans beaucoup de cas l'aspect typique de dégénérescence graisseuse n'était pas accompagné d'une augmentation de la quantité des lipides hépatiques; la lésion du foie est donc un simple démasquage des lipides, une destruction des cénapses lipo-protéiques ».

Nous avons procédé aux dosages des lipides totaux (à l'appareil de Kumagawa; épuisement alcool-éthéré prolongé) des surrénales traumatisées et non traumatisées provenant d'un même animal et aussi des surrénales gauches et droites (après surrénalectomie unilatérale). La surrénale traumatisée diffère par son aspect de richesse en graisses de la glande intacte chez le même animal. Quant à la surrénalectomie unilatérale, opération très délicate et laborieuse (faite par voie dorsale), vu le voisinage du pédicule rénal et de la veine cave inférieure, elle nous a paru être indiquée pour les expériences que nous nous proposons. En effet, nous avons présente à l'esprit l'observa-

tion de R. Whitehead qui notait dans les jours qui suivaient la surrénalectomie unilatérale des souris une diminution des lipoides et ensuite avec la durée de la survie de l'animal, il observait plutôt un enrichissement morphologique des surrénales en graisses. Ceci, en connaissant l'aspect de la surrénale enlevée, nous a permis de réaliser un aspect morphologique différent de celui du point de départ (nous nous servions aussi du jeûne).

Pour les surrénales traumatisées, nous rappelant la note de F. Griego sur les « Recherches expérimentales sur la contusion des glandes surrénales » (*Sper.* VI, 573; 1931) que la réparation du traumatisme s'effectue toujours par un processus cicatriciel conjonctif et jamais par un processus de régénération, nous excisions le pôle traumatisé plus une certaine épaisseur de la glande ; on évitait ainsi de fausser le résultat du dosage des lipides totaux de la glande.

Nous prélevions un fragment de chaque surrénale pour l'examen histologique, le reste de la glande était desséché dans un vide sulfurique. Les pesées étaient effectuées avec précision, au dixième de mgr. Voici les résultats :

SURRÉNALES	ASPECT	Poids sec	Poids des lipides totaux	Lipides totaux en %, du poids sec
Lapin n° 11				
Surrénale non traumatisée.	sombre	42 mgr. 5	33 mgr.	77 %
Surrénale traumatisée.....	claire	27 mgr. 5	22 mgr.	80 %
Lapine N° 12				
Surrénale non traumatisée.	sombre	56 mgr.	40 mgr.	73 %
Surrénale traumatisée.....	claire	62 mgr.	47 mgr.	75,8 %
Lapine N° 14				
Surrénale non traumatisée.	claire	50 mgr. 5	40 mgr. 5	80,19 %
Surrénale traumatisée.....	sombre	34 mgr.	27 mgr.	79,4 %
Lapine N° 13				
Surrénale gauche	sombre	46 mgr. 5	36 mgr. 5	78,4 %
Surrénale droite	claire	61 mgr. 5	49 mgr.	80,3 %
Lapine N° 15				
Surrénale gauche	sombre	40 mgr.	32 mgr.	80 %
Surrénale droite	claire	42,5 mgr.	33 mgr. 5	78 % 8

Nous n'avons pas multiplié nos dosages. Chaque cas examiné concerne des surrénales dont la richesse en graisses appréciée morphologiquement doit différer notablement, et cependant ceci ne se confirme pas par le dosage des teneurs en graisses des dites glandes. Forts de ces constatations et de celles de E. Buding, nous pouvons affirmer que les variations morphologiques des graisses surrénaliennes témoignent d'un changement de l'aspect physique du complexe lipo-protéique et ne sont pas suivies de variations effectives de teneur en graisses des surrénales examinées.

CONCLUSIONS

Nous avons procédé à l'examen de l'extrait urinaire des sujets cancéreux, à l'étude de la réaction du cortex surrénal, du comportement de son complexe lipo-protéique.

1. — L'examen de l'extrait urinaire des sujets cancéreux montre: que tout l'azote y figure sous forme d'*N* polypeptidique, que l'extrait n'est pas riche en carbone, donc ne paraît contenir beaucoup de substances organiques en dehors des polypeptides.

2. — Les polypeptides précipitent par la méthode utilisée par M. Aron pour l'obtention de son extrait. Les malades, porteurs de lésions néoplasiques, présentent une hyperpolypeptidémie et une augmentation de l'excrétion urinaire de l'azote aminé.

3. — L'injection d'une solution des polypeptides (provenant d'un muscle humain), dans des taux d'*N* égaux à ceux introduits avec l'extrait urinaire des sujets cancéreux, détermine une réaction positive du cortex surrénal.

4. — La réaction du cortex n'est nullement spécifique; elle est recevable *in vivo* et *in vitro* par toute excitation, pourvu que l'apport énergétique de l'excitant soit suffisant pour amener cette modification physique du complexe lipo-protéique. Cette réaction dépend de l'état antécédent de la glande surrénale; l'aspect de richesse plus ou moins grande en lipides évolue suivant une courbe sinusoïdale qui traduit les différences de cohésion à l'intérieur du complexe sel lipo-protéique.

5. — Un même excitant (jeûne, travail musculaire, injections d'hormones, des polypeptides, surrénalectomie unilatérale), si la durée d'action, concentration, etc..., augmente, est capable, après avoir donné une diminution morphologique des graisses, de déterminer un aspect d'enrichissement.

6. — La régularité d'évolution de ce complexe fait penser

que la liaison entre la fraction lipidique et protidique est celle qui existe entre deux ions à signe de charge électrique opposé. C'est la structure de l'ion lipidique qui reste inconnue et non la liaison entre l'ion protidique et lipidique.

7. — Les variations morphologiques des graisses surrénales témoignent d'un changement dans l'aspect physique du complexe lipo-protéique et ne sont pas suivies de variations effectives de teneur en graisses des surrénales examinées.

Ces constatations enlèvent le caractère spécifique à la réaction du cancer de M. Aron et limitent par conséquent son application pratique.

Vu : *Le Doyen,*

M. TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse,*

Ch. CHAMPY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING F., JOSSERAND A. et CHARACHIA J. — Relations entre les modifications de la cortico-surrénale et l'évolution du cancer expérimental de la souris blanche. (*C.R.S. de Biol. C.I.*, 646-647, 1929).
- ARON M. — Présence dans l'urine des sujets atteints de tumeur maligne d'un principe doué d'une action sur la cortico-surrénale (*C.R. de l'Acad. des Sc.*; T. CXCVII, 1933, p. 1702).
- Essai d'une méthode histologique de diagnostic du cancer. Essai d'interprétation (*C.R.S. de Biol.*; T. CXV, p. 403, 1934).
 - Technique pour la mise en évidence d'un principe spécifique dans les urines des cancéreux. Résultats statistiques. (*Bull. Ass. fr. ; pour l'étude du cancer*, T. 23, p. 401, 1934).
 - Présence d'un principe spécifique dans l'urine des individus atteints de cancer (*Presse Médicale* 1934, p. 833).
 - Présence dans l'urine des cancéreux de taux élevé d'une gonado-stimuline et mise en évidence de ce principe (*C.R.S. de Biol.*, T. 118, p. 88, 1935).
 - Nouveaux procédés techniques pour la mise en évidence dans l'urine des cancéreux d'un principe actif sur le cortex surrénal (*C.R.S. de Biol.*, T. 118, p. 85, 1935).
 - Action d'extraits urinaires sur les surrénales et sur l'ovaire du lapin (*Presse Médicale*, p. 1044, 1935).
 - Méthode sérologique pour la mise en évidence de propriétés spécifiques de l'urine et du sang des cancéreux. (*Presse Médicale*, p. 1403, 1937).
 - Application sérologique des données de l'histopathologie expérimentale sur l'existence d'un principe spécifique dans l'urine des cancéreux. (*C.R.S. de Biol.* T. 124, p. 370, 1937).
 - Technique sérologique pour la mise en évidence de certaines propriétés spécifiques de l'urine et du sang des cancéreux. (*C.R.S. de Biol.* T. 124, p. 373, 1937).

- ... Action de certains sels métalliques sur le principe actif de l'urine des cancéreux. Application sérologique (*C.R.S. de Biol.*, T. 127, p. 442, 1938).
- BABES V. et JONESCO V. — Distribution de la graisse dans les capsules surrénales. (*C.R.S. de Biol.*, 1908).
- Etudes sur la diminution de la graisse surrénale dans les états pathologiques (*C.R.S. de Biol.*, 1908).
- BISCEGLI V. — Vitamine de reproduction et glandes à sécrétion interne. (*Arch. Sc. Biol.* XI, 194-211, 1928).
- Sugli effetti che la iperormonizzazione con liquido folliculare determina nella ipofisi, tiroide e capsula surrenali (*Endocrinologia* 5, 70-85, 1930).
- BOISSEZON (P. de). — Action des urines de femme gravide sur la glycémie et sur la structure histologique des surrénales de l'hypophyse et du pancréas chez le cobaye et la lapine (*C.R.S. de Biol.*, 1938).
- BUDING E. — Action du chloroforme sur la teneur en phosphore lipoïdique du foie de cobaye (*C.R.S. de Biol.*, T. 119, p. 51, 1935).
- Sur la teneur en graisses et en phosphore lipoïdique du foie chez les cobayes atteints de fièvre jaune et de spirochétose ictéro-hémorragique (*C.R.S. de Biol.* T. 114, p. 1152, 1933).
- BULLIARD H. — Recherches sur les cultures de tissus. La corticale surrénale. (*Arch. de Zoologie exp. et générale* 1923).
- Hypophyse et priapisme expérimental (*C.R. As. des Anatomistes*, Milan, 3 et 8 sept. 1936).
- BULLIARD H. et LEHMANN P. — Production du priapisme par les agents physiques (*Bull. Soc. de Sexologie*, 1935).
- CARLSON E. HJALMAR. — L'hypertrophie compensatrice de la cortico-surrénale chez le rat. (*Endocr.* XV, 524-530, 1931)
- A. CELESTINO da COSTA. — Cicatrisation des plaies de la surrénale (*C.R.S. de Biol.* XCVIII, 1928, p. 1005).
- CHIRIE J.L. — Les capsules surrénales dans l'éclampsie puerpérale et la néphrite gravidique (*C.R.S. de Biol.* 1908).
- COPPOLA M. — Le taux de la cholestérinémie et le contenu en graisse et en lipoides de l'écorce des surrénales dans la gestation et après l'accouchement. (*Arch. di farmac. sper. et sc. aff.* LIX, 1935).

- COTTENOT, MULON P., ZIMMERN. — Action des rayons X sur la corticale surrénale (*C.R.S. de Biol.*, 1912).
- CRAINICEANO AL., COPELMAN Louis, BAUN E. et SARBON. — L'action de l'hormone gonadotrope sur la cortici-surrénale. (*C.R.S. de Biol.* 1937).
- DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA N. — La surrénale chez les souris mortes d'adrénocarcinome, de sarcome, de lymphadénomes et de certaines maladies non néoplasiques. (*C.R. S. de Biol.* 1937).
- ESIASCHWILL I.N. — Der einfluss des sexualhormon auf die Nebennierenrinde (*Experimentale morphologische Untersuchung*) (*Zeit Gyn.* 1935, 59, 2741-2746).
- GRIEGO F. — Recherches expérimentales sur la contusion des glandes surrénales (*Sper.* VI., 573. 1931).
- L. La GRUTTA. — Les modifications histologiques des surrénales après section de la moelle (*Sper.* VI, 513-521, 1931).
- KIYONARI Y. — Sur l'influence des injections répétées d'insuline et d'adrenaline sur les modifications histologiques de la surrénale, sur le contenu en graisses et en lipoïdes en particulier (*Folia Endocr. Jap.* IV, 90-91, 1929).
- KOHNO T. — Sur l'action de certains poisons injectés de diverses manières sur le contenu du sang et des surrénales en graisses et lipoïdes et l'action de la substance de cortico-surrénale sur l'influence de ces poisons. (*Folia Endocr. Jap.* IV, 81-87, 1929).
- Le contenu en graisses et en lipoïdes des surrénales des cadavres de Japonais morts au cours de diverses maladies (*Folia endocr. Jap.* IV, 60-61, 1928, et 85-86, IV, 1929).
- KOJIMA. T. — On the compensatory enlargement of the suprarenal gland on the rabbit (*J. Biophysies* II, 50-51, 1927).
- KORENCHEWSKY et DENNISON. — Histological changes in the organs of rats injected with œstrone alone or simultaneously with œstrone and testicular hormone (*J. Path. Bact.* 1935, 41, 323-338).
- LACASSAGNE A., RAYNAUD A. — A propos de l'action de l'oestrine sur la surrénale; les synplasmes phagocytaires chez la souris (*C.R.S. de Biol.*, T. 125, p. 1183, 1937).
- LUYET B. — Sur le mécanisme de la mort cellulaire par les hautes pressions; la similarité d'action de la chaleur et de la pression sur la levure (*C.R.S. de Biol.*, 1937).

- MAC KAY E. — Rapports de l'accoutumance acquise à la morphine et la cortico-surrénale (*J. Pharm. exp. Ther.* XLIII, 51-60, 1931).
- MAC KAY E. M. et Louis LOCKARD MAC KAY. — L'hypertrophie de la cortico-surrénale dans l'urémie expérimentale (*J. exp. Med.* 1927 and *Proc. Soc. exp. Biol. a M.* XXIV, 1928).
- MAC KAY E.M. et SCOTT POLLAND W. — Hypertrophie compensatrice de la cortico-surrénale chez le lapin (*J. Path. Bact.* XXXIV, 73-79, 1931).
- MACHEBOEUF M. — Etat des lipides dans la matière vivante (*Act. Scient. et Indust.* édit. Hermann 1936).
- MAYER A., MULON P. SCHAEFFER G. — Contribution à la microchimie des surrénales; recherches sur les surrénales du cheval (*C.R.S. de Biol.*, 1912).
- MAYER A., RATHERY Fr., SCHAEFFER G. — Valeur de quelques méthodes histologiques pour la fixation des corps gras (*C.R.S. de Biol.*, 1913).
- Sur le protoplasma de la cellule hépatique (*C.R.S. de Biol.* 1912).
- MORELI Elisa et GRONCHI V.M. — Régime scorbutigène et capsules surrénales (*Sper.* LXX, 1927).
- MULON P. et PORAK R. — Un cas d'absences d'enclaves lipcholestériques dans la surrénale humaine (Chorée de Huntington) (*C.R.S. de Biol.*, 1912).
- MULON P. — La disparition des enclaves de cholestérine de la surrénale au cours de la téτανisation faradique ou strychnique (*C.R.S. de Biol.* T. 2, p. 189. 1913).
- NADSON G.A. — De certaines régularités des changements de la « Matière vivante » sous l'influence des facteurs externes principalement des rayons X et du radium. (*Actualités Scient. et Indust.* Edit. Hermann 1937).
- PERRIN J. — Les atomes (Edit. F. Alcan, 1936).
- RADU V. — Comportement de la glande surrénale de la grenouille dans quelques conditions expérimentales (*Variations de température, jeun, alimentation*). (*C.R.S. de Biol.* CXI, 122-124, 1932).
- ROUSSY G., OBERLING Ch. et GUÉRIN P. — L'action d'extraits urinaires sur les surrénales de lapin et son application au diagnostic du cancer (*P.M.* N° 84, 1934, p. 1642).

SABRAZES J. et HUSNOT P. — Sénilité et hypertrophie des surrénales. (*R. F. Endocr.* I, 31-40, 1923).

STEFF J. — Sur les propriétés du lipoïde surrénal (*C.R.S. de Biol.*, CVI, 406-409 et 330-331, 1931).

VIGNES H. — Les capsules surrénales pendant la gestation. (*Med. Prat. Paris*, 1924, XXXI, 112-122).

WATRIN J. — Etude histologique et histophysiologique des capsules surrénales au cours de la gestation (*Thèse Nancy*, 1914).

— Comment faut-il comprendre au point de vue histologique le fonctionnement des capsules surrénales au cours de la gestation. (*Rev. Med. de l'Est*; Nancy XLVIII, 349-353, 1920).

— La phase folliculaire influence-t-elle l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales? (*C.R.S. de Biol.* XCII, 1925, p. 1451).

WHITEHEAD R. — Les lipoïdes de la cortico-surrénale des souris après surrénalectomie unilatérale (*Brit. J. exp. Path.* XIV, 149, 1933).

— The cortical lipoid of the suprarenal in mice; 1° with infections ectronelia; 2° in stravation; 3° exposed to heat and; 4° fed on cholesterol. (*Brit J. exp. Path.* XV; 4; 279-285, août 1934).

YASUKAWA Y. — L'involution des surrénales. (*Endocr.* XIV, 3, 161-179, 1934).

TABLE DES MATIERES

Introduction	
CHAPITRE PREMIER. — Considérations d'ordre général sur le système « vivant »	11
CHAPITRE II. — La réaction du cancer de Max Aron d'après son auteur	16
CHAPITRE III. — L'extrait alcoolique des urines des cancéreux au point de vue de sa constitution chimique.	24
CHAPITRE IV. — La réaction du cortex surrénal en fonction du comportement de son complexe lipo-protéique	27
Conclusion	53
Bibliographie	55

